

審議結果報告書

平成 23 年 12 月 9 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] エビリファイ錠3mg、同錠6mg、同錠12mg、同散1%、同内用液
0.1%、同OD錠3mg、同OD錠6mg、同OD錠12mg、同OD錠24mg

[一 般 名] アリピプラゾール

[申 請 者] 大塚製薬株式会社

[申請年月日] 平成23年1月21日

[審 議 結 果]

平成 23 年 12 月 2 日に開催された医薬品第一部会において、エビリファイ錠 3mg、同錠 6mg、同錠 12mg、同散 1%、及び同内用液 0.1%の一部変更承認申請を承認し、エビリファイ OD 錠 3mg、同 OD 錠 6mg、同 OD 錠 12mg、及び同 OD 錠 24mg を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、再審査期間は平成 28 年 1 月 22 日までとし、エビリファイ OD 錠 3mg、同 OD 錠 6mg、同 OD 錠 12mg、及び同 OD 錠 24mg は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

審査報告書

平成 23 年 11 月 15 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	エビリファイ錠 3 mg、同錠 6 mg、同錠 12 mg、同散 1 %、同内用液 0.1 %、同 OD 錠 3 mg、同 OD 錠 6 mg、同 OD 錠 12 mg、同 OD 錠 24 mg
[一 般 名]	アリピプラゾール
[申 請 者 名]	大塚製薬株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 1 月 21 日
[剤形・含量]	エビリファイ錠 3 mg、同錠 6 mg、同錠 12 mg: 1 錠中にアリピプラゾール 3、6 又は 12 mg を含有する錠剤 同散 1 %: 1 g 中にアリピプラゾール 10 mg を含有する散剤 同内用液 0.1 %: 1 mL 中にアリピプラゾール 1 mg を含有する液剤 同 OD 錠 3 mg、同 OD 錠 6 mg、同 OD 錠 12 mg、同 OD 錠 24 mg: 1 錠中にアリピプラゾール 3、6、12 又は 24 mg を含有する口腔内崩壊錠
[申 請 区 分]	エビリファイ錠 3 mg、同錠 6 mg、同錠 12 mg、同散 1 %、同内用液 0.1 %: 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品及び (6) 新用量医薬品 エビリファイ OD 錠 3 mg、同 OD 錠 6 mg、同 OD 錠 12 mg、同 OD 錠 24 mg: 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品及び (8) 剤型追加に係る医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 23 年 11 月 15 日

[販 売 名] エビリファイ錠 3 mg、同錠 6 mg、同錠 12 mg、同散 1 %、同内用液 0.1 %、同 OD 錠 3 mg、同 OD 錠 6 mg、同 OD 錠 12 mg、同 OD 錠 24 mg

[一 般 名] アリピプラゾール

[申 請 者 名] 大塚製薬株式会社

[申請年月日] 平成 23 年 1 月 21 日

[審査結果]

提出された資料から、本剤の双極性障害における躁症状に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、年齢、性別、病型及び入院/外来等の患者背景と有効性及び安全性の関係、気分安定薬の併用時の有効性及び安全性、錐体外路症状、体重増加、耐糖能異常、悪性症候群又は血中プロラクチン値の変動に関連する有害事象の発現状況、うつ転に関連する有害事象の発現状況、自殺又は他害行為に関連する有害事象の発現状況、本剤の投与量と有効性及び安全性の関係等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 統合失調症、双極性障害における躁症状の改善（下線部今回追加）

[用法・用量] 統合失調症
通常、成人にはアリピプラゾールとして 1 日 6～12 mg を開始用量、1 日 6～24 mg を維持用量とし、1 回又は 2 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 30 mg を超えないこと。

双極性障害における躁症状の改善
通常、成人にはアリピプラゾールとして 12～24 mg を 1 日 1 回経口投与する。
なお、開始用量は 24 mg とし、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 30 mg を超えないこと。
（下線部今回追加）

審査報告 (1)

平成 23 年 10 月 11 日

I. 申請品目

[販 売 名]	エビリファイ錠 3 mg、同錠 6 mg、同錠 12 mg、同散 1 %、同内用液 0.1 %、 同ザイデイス錠 3 mg、同ザイデイス錠 6 mg、同ザイデイス錠 12 mg、 同ザイデイス錠 24 mg (申請時)
[一 般 名]	アリピプラゾール
[申 請 者 名]	大塚製薬株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 1 月 21 日
[剤形・含量]	エビリファイ錠 3 mg、同錠 6 mg、同錠 12 mg: 1 錠中にアリピプラゾール 3、6 又は 12 mg を含有する錠剤 同散 1 %: 1 g 中にアリピプラゾール 10 mg を含有する散剤 同内用液 0.1 %: 1 mL 中にアリピプラゾール 1 mg を含有する液剤 同ザイデイス錠 3 mg、同ザイデイス錠 6 mg、同ザイデイス錠 12 mg、 同ザイデイス錠 24 mg: 1 錠中にアリピプラゾール 3、6、12 又は 24 mg を含有する口腔内崩壊錠
[申請時効能・効果]	<u>統合失調症、双極性障害における躁症状の改善</u> (下線部今回追加)
[申請時用法・用量]	<u>統合失調症</u> 通常、成人にはアリピプラゾールとして 1 日 6~12 mg を開始用量、1 日 6 ~24 mg を維持用量とし、1 回又は 2 回に分けて経口投与する。なお、年齢、 症状により適宜増減するが、1 日量は 30 mg を超えないこと。 <u>双極性障害における躁症状の改善</u> <u>通常、成人にはアリピプラゾールとして 24 mg を開始用量、12~24 mg を維</u> <u>持用量とし、1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する</u> <u>が、1 日量は 30 mg を超えないこと。</u> (下線部今回追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、双極性障害の躁症状においては中脳辺縁系路でのドパミン神経伝達の過活動が推定されており（Gessa G et al editors, *Advances in Biochemical Psychopharmacology*, Raven Press, 1-17, 1995、武田俊彦, *臨床精神薬理*, 11: 1465-1472, 2008）、本剤の薬理作用として、ドパミン神経伝達が過剰な状態ではドパミン D₂ 受容体の機能的なアンタゴニストとして作用すること、双極性障害の躁症状の動物モデルの 1 つと考えられる神経興奮薬により誘発される自発行動変容モデルにおいて、本薬が有効性を示すことが報告されていることから（Kikuchi T et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 274: 329-336, 1995、Nakai S et al, *Intern J Neurosci*, 118: 39-57, 2008）、新たな薬理試

験は実施されておらず、「非臨床に関する資料」については提出されていない。

また、エビリファイザイデイス錠 3 mg、同ザイデイス錠 6 mg、同ザイデイス錠 12 mg、同ザイデイス錠 24 mg については、剤形追加に係る医薬品としても申請されており、品質及び生物学的同等性に係る資料が提出されている。本報告書では新効能及び新用量に係る事項のみを記載するが、機構において剤形追加に係る医薬品として審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤の有効成分であるアリピプラゾール（本薬）は、大塚製薬株式会社において開発された非定型抗精神病薬であり、本邦では、既に統合失調症の効能・効果で 2006 年 1 月に錠剤及び散剤並びに 2009 年 1 月に内用液の 3 つの剤形が承認されている。

2011 年 9 月現在、本剤は 74 の国又は地域で承認されており、双極性障害の躁症状の改善の効能・効果については、米国及び欧州を含む 56 の国又は地域で承認されている。その他、双極性障害の維持治療の効能・効果について 53 の国又は地域で承認されている。なお、本邦において双極性障害における躁症状の改善に対する効能・効果を有する薬剤として、オランザピン（ジプレキサ[®]錠等）があり、躁病及び躁うつ病の躁状態に対する効能・効果を有している薬剤として、炭酸リチウム（リーマス[®]錠等）、バルプロ酸ナトリウム（デパケン[®]錠等）及びカルバマゼピン（テグレトール[®]錠等）、躁病に対する効能・効果を有する薬剤として、ハロペリドール（セレネース[®]錠等）がある。

双極性障害の躁症状に対する開発について、本邦では、20■年■月より臨床試験が開始され、今般申請者は、双極性障害の躁症状に対する有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更申請を行った。

なお、エビリファイザイデイス錠 3 mg、同ザイデイス錠 6 mg、同ザイデイス錠 12 mg、同ザイデイス錠 24 mg の販売名については、口腔内崩壊錠であることを明確にするよう求めたところ、申請者は「エビリファイ OD 錠 3 mg、同 OD 錠 6 mg、同 OD 錠 12 mg、同 OD 錠 24 mg」に変更すると説明し、機構は了承した。

2. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、双極性障害患者を対象とした臨床試験における母集団薬物動態解析結果(5.3.3.5-01)、が提出され、参考資料として、薬物相互作用試験(参考 5.3.3.4-01: CN138-188、参考 5.3.3.4-02: CN138-402)の成績が提出された。

(1) 母集団薬物動態解析

日本人及び外国人双極性障害患者を対象とした国際共同試験(5.3.5.1-01: 031-■-003、5.3.5.2-01: 031-■-005)並びに日本人双極性障害患者を対象とした臨床試験(5.3.5.2-02: 031-■-001)で得られた血漿中未変化体濃度データ 191 例 568 時点(日本人 87 例 251 時点、外国人 104 例 317 時点)を用いて、PPK 解析が実施された。その結果、本剤の薬物動態に影響を与える因子として、全身クリアランスに対してバルプロ酸の併用/非併用及び除脂肪体重、分布容積に対して体重が推定されたが、いずれも変動範囲は 2 倍以内であり個体間変動の範囲内であったことから、大きな影響は及ぼさないと考えられている。

(2) 薬物相互作用

1) ロラゼパム

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 22 例）を対象に、本剤（普通錠 15 mg 錠）15 mg 及びロラゼパム 2 mg をそれぞれ単独又は併用にて空腹時に単回経口投与したとき、本剤の血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_t の幾何平均値の比（ロラゼパム併用時/単独投与時）とその 90 % 信頼区間は、それぞれ 0.96 [0.86, 1.08] 及び 0.98 [0.89, 1.08] であり、ロラゼパムの併用による影響を受けなかった。また、血漿中ロラゼパムの C_{max} 及び AUC_t の幾何平均値の比（本剤併用時/単独投与時）とその 90 % 信頼区間は、それぞれ 0.95 [0.89, 1.01] 及び 1.01 [0.97, 1.04] であり、本剤の併用による影響を受けなかった。また、薬力学作用について、単純反応時間は併用によりそれぞれの単独投与時より延長し、注意力の維持は、併用により単独投与と比較して大きな低下が認められた（参考 5.3.3.4-01）。

2) ラモトリギン

ラモトリギン 100 mg/日以上を 4 週間以上投与され、臨床的に安定している外国人双極 I 型障害患者を対象に、本剤 10~30 mg/日¹⁾ を 14 日間反復経口投与したとき、血漿中ラモトリギンの C_{max} 及び AUC_t の幾何平均値の比とその 90 % 信頼区間は、それぞれ 0.90 [0.83, 0.97] 及び 0.91 [0.85, 0.97] であり、本剤併用による影響を受けなかった（参考 5.3.3.4-02）。

<審査の概略>

(1) 双極性障害患者における薬物相互作用について

機構は、双極性障害患者で本剤と併用が想定される薬剤について説明した上で、本剤との薬物相互作用が生じる可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、双極性障害患者において本剤との併用が想定される薬剤として、炭酸リチウム（以下、リチウム）、バルプロ酸ナトリウム（以下、バルプロ酸）及びカルバマゼピンが挙げられるが、いずれの薬剤についても薬物相互作用試験が実施されており（統合失調症承認申請時添付資料 5.3.3.4-12、5.3.3.4-11、5.3.3.4-13）、その結果については既に添付文書に記載されていることを説明した上で、リチウム及びバルプロ酸については、本剤との併用による影響は臨床上問題となるものではなく、注意喚起の必要はないと考えること、カルバマゼピンについては、併用により本剤の C_{max} 及び AUC の低下が認められているため、添付文書上において注意喚起していることを説明した。

機構は、現時点では現行の添付文書における注意喚起を継続することで大きな問題はないと考えるが、薬物相互作用に関する情報については、適正使用資材等を通して医師等の医療従事者に対して適切に情報提供する必要があると考える。なお併用薬の影響については、製造販売後調査において引き続き検討が必要と考える。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

有効性及び安全性に関する評価資料として、双極 I 型障害の躁病又は混合性エピソードの患者を対象とした国際共同試験 3 試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003、5.3.5.1-02: 031-■■■-004、5.3.5.2-01: 031-■■■-005）及び双極 I 型障害の躁病又は混合性エピソードの患者を対象とした国内臨床試験（5.3.5.2-02: 031-■■■-001）の

¹⁾ 10 mg/日から開始し、忍容性に問題が見られない患者では 4 日目に 20 mg/日に増量し、7 日目以降 30 mg/日を投与することとした。
なお、20 又は 30 mg/日に忍容性がなかった患者は、それまでの最大耐用量に減量することとした。

成績が提出され、安全性に関する評価資料として、国内で実施された生物学的同等性試験（5.3.1.2-9: 031-■■-001）の成績が提出された。また、参考資料として海外臨床試験成績が提出された。

<提出された資料の概略>

(1) 生物学的同等性試験（5.3.1.2-9: 031-■■-001<20■■年■■月～20■■年■■月>）

日本人健康成人男性（目標症例数 44 例: 各群 11 例）を対象に、本剤（口腔内崩壊錠（以下、OD 錠）又は普通錠）を単回経口投与したときの安全性及び生物学的同等性を検討するため、無作為化非盲検交叉比較試験が実施された²⁾。

用法・用量は、本剤 3 mg（OD 錠又は普通錠 3 mg 錠 1 錠）を空腹時に単回経口投与（OD 錠については水なし（水なし試験）又は水あり（水あり試験）³⁾）すると設定され、休薬期間は 35 日間以上と設定された。

総投与症例 44 例（水なし試験:OD 錠及び普通錠各 22 例、水あり試験: OD 錠 20 例及び普通錠 22 例）全例が安全性解析対象であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、水なし試験では OD 錠 36.4 %（8/22 例）及び普通錠 31.8 %（7/22 例）、水あり試験では OD 錠 40.0 %（8/20 例）及び普通錠 27.3 %（6/22 例）に認められたが、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、水なし試験では OD 錠 31.8 %（7/22 例）及び普通錠 31.8 %（7/22 例）、水あり試験では OD 錠 30.0 %（6/20 例）及び普通錠 27.3 %（6/22 例）に認められ、主な事象は傾眠（水なし試験: OD 錠 3 例及び普通錠 2 例、水あり試験: OD 錠 4 例及び普通錠 6 例）、悪心（水なし試験: OD 錠 2 例及び普通錠 3 例、水あり試験: OD 錠 2 例及び普通錠 3 例）、浮動性めまい（水なし試験: OD 錠 1 例及び普通錠 2 例、水あり試験: OD 錠 1 例及び普通錠 0 例）等であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）並びに心電図について、いずれも臨床的に問題となる変化は認められなかった。

以上より申請者は、本剤（OD 錠及び普通錠 3 mg）を単回経口投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

(2) プラセボ対照二重盲検比較試験（5.3.5.1-01: 031-■■-003<20■■年■■月～20■■年■■月>）

DSM-IV-TR（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders fourth edition Text Revision）により現在、双極 I 型障害の躁病又は混合性エピソードと診断された患者（目標症例数 250 例: 各群 125 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、中国、インドネシア、マレーシア、フィリピン及び台湾の 6 ヶ国 76 施設（日本 40 施設、中国 11 施設、インドネシア 4 施設、マレーシア 4 施設、フィリピン 7 施設及び台湾 10 施設）で実施された。

用法・用量は、本剤 24 mg（患者の忍容性に依りて 12 mg への減量が可能⁴⁾）又はプラセボを 1 日 1 回経口投与すると設定され、投与期間は 3 週間と設定された。

²⁾ 薬物動態については、OD 錠と普通錠の生物学的同等性が確認されている。

³⁾ 水なし試験では口腔内で崩壊後直ちに嚥下、水あり試験では口腔内で崩壊後、直ちに 150 mL の水とともに嚥下することと設定された。

⁴⁾ 減量した場合は、再び 24 mg に増量することは禁止と設定された。

総投与症例 256 例（本剤群 127 例、プラセボ群 129 例）⁵⁾のうち、GCP 違反 8 例を除外した 248 例（本剤群 123 例、プラセボ群 125 例）が安全性解析対象であり、有効性評価が実施されなかった 1 例を除外した 247 例（本剤群 122 例、プラセボ群 125 例）が FAS（Full Analysis Set）であり、有効性解析対象であった。

FAS における最終評価時の本剤群の 1 日投与量（平均値 ± 標準偏差）は 21.6 ± 4.8 mg であり、投与量の分布は 12 mg 19.7 %（24/122 例）、18 mg 0.8 %（1/122 例）、24 mg 79.5 %（97/122 例）であった。

主要評価項目である最終評価時の FAS における YMRS（Young Mania Rating Scale）合計点のベースラインからの変化量は下表のとおりであり、本剤群とプラセボ群の対比較において、統計学的な有意差が認められた（ $p < 0.001$ 、ベースライン値及び国で調整した共分散分析）。

表 最終評価時における YMRS 合計点のベースラインからの変化量（FAS、LOCF）

投与群	例数	YMRS 合計点			プラセボ群との対比較 ^{a)}	
		ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量	群間差 [95 %信頼区間]	p 値
プラセボ群	125	28.0 ± 5.97	22.0 ± 15.23	-6.0 ± 14.4	-6.0 [-9.4, -2.7]	< 0.001
本剤群	122	28.3 ± 5.96	16.3 ± 13.37	-12.0 ± 12.9		

平均値 ± 標準偏差

a) ベースライン値及び国で調整した共分散分析

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 65.6 %（82/125 例）及び本剤群 83.7 %（103/123 例）に認められたが、死亡は認められなかった⁶⁾。その他の重篤な有害事象⁷⁾は、プラセボ群 9 例（双極 1 型障害 4 例、躁病 3 例、躁病・多発骨折及び双極性障害各 1 例）、本剤群 5 例（躁病 2 例、悪心・嘔吐、薬疹・横紋筋融解・躁病及び双極 1 型障害各 1 例）に認められ、プラセボ群における双極 1 型障害及び躁病各 2 例、双極性障害及び多発骨折、本剤群における双極 1 型障害及び躁病各 1 例以外については因果関係は否定されていない。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 38.4 %（48/125 例）、本剤群 60.2 %（74/123 例）に認められ、主な事象はアカシジア（プラセボ群 6 例及び本剤群 23 例）、振戦（プラセボ群 3 例及び本剤群 14 例）、不眠症（プラセボ群 6 例及び本剤群 11 例）、嘔吐（プラセボ群 3 例及び本剤群 11 例）、流涎過多（プラセボ群 3 例及び本剤群 9 例）、悪心（プラセボ群 5 例及び本剤群 8 例）等であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）⁸⁾について、拡張期血圧上昇（プラセボ群 1 例及び本剤群 1 例）、拡張期血圧低下（プラセボ群 0 例及び本剤群 1 例）、収縮期血圧上昇（プラセボ群 0 例及び本剤群 1 例）、収縮期血圧低下（プラセボ群 0 例及び本剤群 1 例）、脈拍数増加（プラセボ群及び 1 例本剤群 2 例）、脈拍数減少（プラセボ群 1 例及び本剤群 0 例）が認められた。

心電図⁹⁾について、プラセボ群 3 例（洞性徐脈、洞性徐脈・早期再分極（正常変異））及び QTcB 延長・

⁵⁾ IVRS（Interactive voice response system）未実施で治験薬（本剤）が投与され、治験薬投与後に IVRS でプラセボ群に割り付けされた症例が 1 例認められたが、当該症例については、安全性解析対象では本剤群に、有効性解析対象ではプラセボ群に含まれている。

⁶⁾ GCP 違反のため安全性解析対象から除外された 1 例（本剤群）で死亡（有害事象名：死亡）が認められたが、原因不明の死亡であり、本剤との因果関係は否定されている。

⁷⁾ GCP 違反のため安全性解析対象から除外された 1 例（本剤群）で重篤な有害事象として躁病が認められたが、本剤との因果関係は否定されている。また、プラセボ群 1 例において治験薬投与開始 2 日前に重篤な有害事象として双極 1 型障害が認められた。

⁸⁾ 本項においては、異常変動の基準に合致した症例について記載しており、認められた変動が臨床的に問題となる場合には、有害事象として集計されている。

⁹⁾ 本項においては、中央判定を参考に治験責任医師又は治験分担医師により心電図異常と判定された症例（治験薬投与により新たに認められた所見）について記載しており、認められた所見が臨床的に問題となる場合には、有害事象と集計されている。

非特異性 T 波異常各 1 例) 及び本剤群 3 例 (QTcB 延長 2 例及び非特異性 T 波異常 1 例) で異常所見が認められた。

以上より申請者は、双極 I 型障害の躁病又は混合性エピソードの患者において、本剤のプラセボに対する優越性が検証され、安全性についても大きな問題はないと考えることを説明した。

(3) プラセボ対照二重盲検継続長期投与試験 (5.3.5.1-02: 031-■■■-004<20■■■年■月~20■■■年■月>)

プラセボ対照二重盲検比較試験 (5.3.5.1-01: 031-■■■-003) を完了した有効例 (CGI-BP 改善度 (mania)¹⁰⁾ が 1~3) (目標症例数 44 例: 本剤群 30 例、プラセボ群 14 例) を対象に、本剤を長期投与したときの有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、031-■■■-003 試験 (5.3.5.1-01) で投与された治験薬を二重盲検下で継続投与し、本剤 12~30 mg (031-■■■-003 試験終了時の用量から開始し、臨床症状又は忍容性により 12、24 又は 30 mg に変更可能) 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与すると設定され、投与期間は 22 週間と設定された。

総投与症例 99 例 (プラセボ群 44 例、本剤群 55 例) のうち、GCP 違反 3 例を除外した 96 例 (プラセボ群 42 例、本剤群 54 例) が FAS であり、有効性及び安全性解析対象であった。

FAS における最終評価時の本剤群の 1 日投与量 (平均値 ± 標準偏差) は 21.4 ± 5.90 mg であり、投与量分布は 12 mg 25.9 % (14/54 例)、24 mg 64.8 % (35/54 例)、30 mg 9.3 % (5/54 例) であった。

有効性評価項目である最終評価時の FAS における YMRS 合計点のベースラインからの変化量 (平均値 ± 標準偏差) は、下表のとおりであった。

表 最終評価時における YMRS 合計点のベースラインからの変化量 (FAS、LOCF)

投与群	例数	ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量
プラセボ群	42	8.6 ± 7.58	12.1 ± 14.33	3.5 ± 14.26
本剤群	54	7.4 ± 7.02	6.3 ± 11.54	-1.1 ± 11.10

平均値 ± 標準偏差

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群 81.0 % (34/42 例) 及び本剤群 98.1 % (53/54 例) に認められた。死亡は認められなかったが、その他の重篤な有害事象は、プラセボ群 4 例 (昏迷、うつ病、双極 1 型障害及び躁病各 1 例)、本剤群 7 例 (うつ病 2 例、誇大妄想・躁病、双極 1 型障害、双極性障害、鎖骨骨折及びアカシジア各 1 例) に認められ、このうちプラセボ群の昏迷及びうつ病、本剤群の誇大妄想・躁病及びアカシジアについては、因果関係が否定されていない。

因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群 61.9 % (26/42 例)、本剤群 72.2 % (39/54 例) に認められ、主な事象はアカシジア (プラセボ群 4 例及び本剤群 17 例)、振戦 (プラセボ群 3 例及び本剤群 8 例)、不眠症 (プラセボ群 5 例及び本剤群 5 例)、流涎過多 (プラセボ群 2 例及び本剤群 5 例)、運動緩慢 (プラセボ群 0 例及び本剤群 5 例) 等であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数及び体温)⁸⁾ について、拡張期血圧上昇 (プラセボ群 1 例及び本剤群 1 例)、拡張期血圧低下 (プラセボ群 0 例及び本剤群 1 例)、収縮期血圧低下 (プラセボ群 2 例及び本剤群 1 例)、脈拍数低下 (プラセボ群 1 例及び本剤群 0 例) が認められた。

心電図⁹⁾ について、プラセボ群 1 例 (洞性徐脈・心室性早期興奮を伴わない PR 間隔短縮・早期再分

¹⁰⁾ 以下の 8 段階で評価。

1: Very much improved, 2: Much improved, 3: Minimally improved, 4: No Change, 5: Minimally worse, 6: Much worse, 7: Very much worse,

8: Not Applicable

極（正常変異））及び本剤群 1 例（虚血を示唆する T 波異常）で異常所見が認められた。

以上より申請者は、双極 I 型障害の躁病又は混合性エピソードの患者において、本剤を長期投与したときの有効性が示唆され、安全性についても大きな問題はないと考えることを説明した。

(4) 気分安定薬併用非盲検継続長期投与試験 (5.3.5.2-01: 031-■■-005<20■■年■■月~20■■年■■月>)

プラセボ対照二重盲検比較試験 (5.3.5.1-01: 031-■■-003) を完了した悪化例及び不変例 (CGI-BP 改善度 (mania)¹⁰⁾ が 4~7) 又は投与 14~21 日目での効果不十分による中止例 (中止時の CGI-BP 改善度 (mania)¹⁰⁾ が 5~7) (目標症例数 39 例) を対象に、気分安定薬併用時の本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 12~30 mg (031-■■-003 試験 (5.3.5.1-01) 終了時の用量から開始し¹¹⁾、臨床症状又は忍容性により 12、24 又は 30 mg に変更可能) を 1 日 1 回経口投与し、併用薬としてリチウム又はバルプロ酸をそれぞれの添付文書に定められた用法・用量に従い経口投与すると設定され、投与期間は 22 週間と設定された。

総投与症例 59 例のうち GCP 違反 3 例を除いた 56 例が安全性解析対象であり、投与後の有効性評価が実施されなかった 1 例を除外した 55 例が FAS であり、有効性解析対象であった。

FAS における最終評価時の本剤の 1 日投与量 (平均値 ± 標準偏差) は 24.5 ± 25.59 mg であり、投与量分布は 12 mg 32.7 % (18/55 例)、24 mg 45.5 % (25/55 例)、30 mg 20.0 % (11/55 例)、204 mg 1.8 % (1/55 例)¹²⁾ であった。

有効性評価項目である FAS における最終評価時の YMRS 合計点 (平均値 ± 標準偏差、以下同様) は、9.7 ± 11.84 であり、ベースラインからの変化量は -20.7 ± 11.45 であった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、82.1 % (46/56 例) に認められた。死亡は認められなかったが、その他の重篤な有害事象は 2 例 (肝炎・頭痛及び躁病各 1 例) に認められ、頭痛については因果関係が否定されていない。

因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、69.6 % (39/56 例) に認められ、主な事象は体重増加 11 例、アカシジア 10 例、傾眠及び振戦各 7 例等であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数及び体温)⁸⁾ について、収縮期血圧低下が 3 例に認められた。

心電図⁹⁾ について、4 例に異常所見 (洞性徐脈、早期再分極 (正常変異)・QTcB 延長、非特異性 T 波異常・心室性期外収縮: 単源性及び非特異性 T 波異常・洞性頻脈・QTcB 延長各 1 例) が認められた。

以上より申請者は、双極 I 型障害の躁病又は混合性エピソードの患者において、気分安定薬併用下で本剤を長期投与したときの有効性が示唆され、安全性についても大きな問題はないと考えることを説明した。

(5) 気分安定薬併用長期投与試験 (5.3.5.2-02: 031-■■-001<20■■年■■月~20■■年■■月>)

DSM-IV-TR により現在、双極 I 型障害の躁病又は混合性エピソードと診断された日本人患者 (目標症例数 30 例) を対象に、気分安定薬併用時の本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

¹¹⁾ 031-■■-003 試験 (5.3.5.1-01) においてプラセボ群であった患者では、対応する本剤の用量 (プラセボ錠 2 錠: 12 mg、プラセボ錠 4 錠: 24 mg) を開始用量とした。

¹²⁾ 当該症例は、気分が沈んだため自己判断で過量服薬した症例であり、有害事象として嘔吐、不眠症、頭痛及び倦怠感が認められたため、医師の判断により治験薬を休薬した。なお、当該症例は休薬 4 日後に著しい服薬不遵守により治験を中止した。

用法・用量は、本剤 12～30 mg（開始用量は 24 mg とし、臨床症状又は忍容性により 12、24 又は 30 mg に変更可能）を 1 日 1 回経口投与し、併用薬としてリチウム又はバルプロ酸をそれぞれの添付文書に定められた用法・用量に従い経口投与すると設定され、投与期間は 24 週間と設定された。

総投与症例 41 例全例が安全性解析対象であり、投与後の有効性評価が実施されなかった 1 例を除外した 40 例が FAS であり、有効性解析対象であった。

FAS における最終評価時の本剤の 1 日投与量（平均値 ± 標準偏差）は 14.3 ± 5.03 mg であり、投与量の分布は 6 mg 2.5 %（1/40 例）、12 mg 77.5 %（31/40 例）、24 mg 20.0 %（8/40 例）であった。

有効性評価項目である FAS における最終評価時の YMRS 合計点（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は、 4.4 ± 7.23 であり、ベースラインからの変化量は -18.8 ± 9.86 であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、97.6 %（40/41 例）に認められた。死亡は認められなかったが、その他の重篤な有害事象は 4 例（双極 1 型障害 2 例、横紋筋融解及びアカシジア各 1 例）に認められ、双極 1 型障害 1 例以外について因果関係は否定されていない。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、92.7 %（38/41 例）に認められ、主な事象はアカシジア 19 例、傾眠 11 例、振戦 9 例、悪心 8 例、運動緩慢及び流涎過多各 6 例、不眠症 5 例等であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）⁸⁾ について、異常変動は認められなかった。

心電図⁹⁾ について、1 例で異常所見（心室性期外収縮：単源性・早期 R 波移行）が認められた。

以上より申請者は、日本人双極 I 型障害の躁病又は混合性エピソードの患者において、気分安定薬併用下で本剤を長期投与したときの有効性が示唆され、安全性についても大きな問題がないと考えることを説明した。

< 審査の概略 >

(1) 国際共同試験 (5.3.5.1-01、5.3.5.1-02、5.3.5.2-01) による評価について

1) 内因性及び外因性の民族的要因について

機構は、031-■■-003 試験 (5.3.5.1-01)、031-■■-004 試験 (5.3.5.1-02) 及び 031-■■-005 試験 (5.3.5.2-01) は、アジア地域（日本、インドネシア、台湾、中国、マレーシア及びフィリピン）での国際共同試験として実施されているが、本剤の有効性及び安全性に及ぼす内因性及び外因性の民族的要因等をどのように考慮したのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、内因性の民族的要因について、本剤は主に CYP3A4 及び CYP2D6 により代謝されるが、CYP3A4 については酵素活性に大きな影響を及ぼす遺伝多型については明確になっておらず、CYP3A4 活性に民族差はないという報告があること、また CYP2D6 については東アジアの民族間で表現型に影響を与える遺伝子型の頻度は類似していることが報告されていること (Myrand SP et al, *Clin Pharmacol Ther*, 84: 347-361, 2008) を説明した。また申請者は、日本人及び外国人健康成人における薬物動態に大きな差異は認められておらず (統合失調症承認申請時資料 5.3.3.5-2)、外国人統合失調症患者を対象とした母集団薬物動態 (PPK) 解析 (白人 396 例、黒人 217 例、ヒスパニック 53 例、アジア人 15 例及びその他の人種 13 例) では、本剤の薬物動態に影響を及ぼす因子として人種差の影響は認められなかったこと (統合失調症承認申請時資料 5.3.3.5-1) を説明した。さらに申請者は、031-■■-003 試験 (5.3.5.1-01)、031-■■-005 試験 (5.3.5.2-01) 及び 031-■■-001 試験 (5.3.5.2-02) における本剤の血漿中未変化体濃度データ (日本 87 例、中国 34 例、フィリピン 27 例、台湾 18 例、マレーシア 16 例及びインドネシア 9 例)

を用いて PPK 解析を実施した結果、本剤の薬物動態に対するこれらの人種の影響は認められなかったことを説明した。なお申請者は、031-■■-003 試験 (5.3.5.1-01) における患者背景を比較した結果、日本人ではその他の地域の集団と比較して、精神症状が認められる患者が少なく、罹病期間が長い傾向にあり、プラセボ群に急速交代型の患者が多く組み入れられていたが、これらの因子は本剤の有効性評価に大きな影響を及ぼすものではないと考えること (「(2) 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について」の項参照) を併せて説明した。

また申請者は、外因性の民族的要因について、日本及び日本以外のアジア諸国ともに、双極性障害の診断基準として DSM-IV-TR 及び ICD-10 が普及しており、米国精神医学会による双極性障害治療ガイドライン (American psychiatric association steering committee on practice guidelines, *Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder second edition*, 2002) が周知されていることを説明した。また申請者は、薬物治療について、いずれの地域においてもリチウム及びバルプロ酸による気分安定薬単独治療、抗精神病薬単独治療及びそれらの併用治療が主に用いられていることを説明した。なお申請者は、日本では入院患者のみを対象としたのに対し、日本以外の地域では双極性障害患者を必ずしも長期入院により管理する医療環境ではないことから、外来患者の組み入れも可能としていたが、組み入れられた外来患者全例において介護スタッフによる支援体制を確認していることを説明した。さらに申請者は、国際共同試験 (5.3.5.1-01、5.3.5.1-02、5.3.5.2-01) における双極 I 型障害の躁病又は混合性エピソードに関する診断及び臨床症状の評価を均質化するため、031-■■-003 試験 (5.3.5.1-01) の開始前に、日本並びにアジア (香港及び北京) において、治験実施計画書の説明、DSM-IV-TR に基づく双極 I 型障害の診断並びに主要な臨床症状評価尺度 (YMRS、MADRS 及び PANSS) の評価方法に関する講習を行ったこと、当該講習会に参加できなかった医師及び治験期間中に追加された医療機関及び医師については、個別に講習等を行ったことを説明し、YMRS の講習については、説明のみでなく DVD の映像を見て実際に YMRS 評価を行い、評価ポイントを解説することで、評価が均質に実施されるよう努めたことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、内因性及び外因性の民族的要因について、日本及び日本以外のアジア諸国で大きな差異はなく、031-■■-003 試験 (5.3.5.1-01)、031-■■-004 試験 (5.3.5.1-02) 及び 031-■■-005 試験 (5.3.5.2-01) はアジア地域での国際共同試験として適切に実施されたと考えることを説明した。

2) 国際共同試験における有効性及び安全性の地域間での異同について

機構は、実施された国際共同試験における各地域間で有効性及び安全性の異同について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の有効性を検証する目的で実施した 031-■■-003 試験 (5.3.5.1-01) の最終評価時における YMRS 合計点のベースラインからの変化量について、地域別の解析結果は下表のとおりであり、日本での結果は試験全体と同様の傾向が認められたことを説明し、その他の国際共同試験 (5.3.5.1-02: 031-■■-004、5.3.5.2-02: 031-■■-005) についても、日本での YMRS 合計スコア変化量は、全体での結果と類似していたことを併せて説明した。

表 031-003 試験 (5.3.5.1-01) における地域別の YMRS 合計点のベースラインからの変化量 (FAS、LOCF)

	投与群	例数	ベースライン	最終評価時	変化量	プラセボ群との差 ^{a)} [95%信頼区間]
全体	プラセボ群	125	28.0 ± 5.97	22.0 ± 15.23	-6.0 ± 14.4	-6.0 [-9.4, -2.6]
	本剤群	122	28.3 ± 5.96	16.3 ± 13.37	-12.0 ± 12.9	
日本	プラセボ群	40	27.8 ± 5.76	19.8 ± 13.73	-8.0 ± 13.3	-7.9 [-13.4, -2.4]
	本剤群	39	29.0 ± 6.80	12.6 ± 11.68	-16.4 ± 11.5	
中国	プラセボ群	28	27.4 ± 5.01	24.6 ± 14.19	-2.9 ± 12.9	-4.2 [-11.4, 2.9]
	本剤群	28	26.3 ± 4.71	19.0 ± 14.59	-7.4 ± 13.4	
台湾	プラセボ群	18	27.0 ± 6.20	19.1 ± 15.20	-7.9 ± 15.7	-3.2 [-12.5, 6.1]
	本剤群	17	25.8 ± 4.72	15.5 ± 11.21	-10.4 ± 11.3	
インドネシア	プラセボ群	8	29.3 ± 9.07	35.5 ± 15.93	6.3 ± 14.5	-19.6 [-36.0, -3.2]
	本剤群	7	29.9 ± 5.40	16.6 ± 16.45	-13.3 ± 13.3	
マレーシア	プラセボ群	13	26.2 ± 4.75	12.2 ± 12.38	-14.0 ± 10.9	3.5 [-5.7, 12.7]
	本剤群	12	26.8 ± 2.29	16.8 ± 13.39	-10.0 ± 11.7	
フィリピン	プラセボ群	18	31.2 ± 6.31	27.2 ± 16.66	-4.1 ± 16.6	-7.6 [-18.3, 3.0]
	本剤群	19	32.5 ± 6.42	20.1 ± 15.05	-12.5 ± 15.6	

平均値 ± 標準偏差

a) ベースライン値で調整した共分散分析

また申請者は、031-003 試験 (5.3.5.1-01)、031-004 試験 (5.3.5.1-02) 及び 031-005 試験 (5.3.5.2-01) における地域別の有害事象の発現状況は下表のとおりであり、日本での発現傾向は全体での発現傾向と大きく異ならなかったこと、日本以外の個別の地域については対象例数が少なく明確な傾向を見出すことは困難であるものの、特定の地域のみで発現率が高い傾向又は高度の事象の発現率が高くなる傾向は認められなかったことから、各地域で本剤の安全性プロファイルに大きな差異はないと考えることを説明した。

表 031-003 試験 (5.3.5.1-01) 及び 031-004 試験 (5.3.5.1-02) における地域別の主な有害事象

	全体		日本		日本以外	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
031-003 試験 (5.3.5.1-01)						
評価例数	125	123	39	40	86	83
有害事象	65.6 (82)	83.7 (103)	82.1 (32)	85.0 (34)	58.1 (50)	83.1 (69)
アカシジア	5.6 (7)	22.0 (27)	2.6 (1)	17.5 (7)	7.0 (6)	24.1 (20)
不眠症	9.6 (12)	16.3 (20)	2.6 (1)	10.0 (4)	12.8 (11)	19.3 (16)
振戦	3.2 (4)	12.2 (15)	0	7.5 (3)	4.7 (4)	14.5 (12)
嘔吐	4.8 (6)	12.2 (15)	10.3 (4)	20.0 (8)	2.3 (2)	8.4 (7)
便秘	6.4 (8)	8.1 (10)	7.7 (3)	7.5 (3)	5.8 (5)	8.4 (7)
悪心	4.0 (5)	8.1 (10)	7.7 (3)	10.0 (4)	2.3 (2)	7.2 (6)
下痢	5.6 (7)	7.3 (9)	7.7 (3)	5.0 (2)	4.7 (4)	8.4 (7)
流涎過多	2.4 (3)	7.3 (9)	0	0	3.5 (3)	10.8 (9)
頭痛	7.2 (9)	6.5 (8)	2.6 (1)	10.0 (4)	9.3 (8)	4.8 (4)
血中 CPK 増加	0.8 (1)	6.5 (8)	2.6 (1)	12.5 (5)	0	3.6 (3)
031-004 試験 (5.3.5.1-02)						
評価例数	42	54	10	22	32	32
有害事象	81.0 (34)	98.1 (53)	90.0 (9)	100 (22)	78.1 (25)	96.9 (31)
アカシジア	16.7 (7)	33.3 (18)	10.0 (1)	31.8 (7)	18.8 (6)	34.4 (11)
振戦	9.5 (4)	18.5 (10)	10.0 (1)	9.1 (2)	9.4 (3)	25.0 (8)
体重増加	2.4 (1)	16.7 (9)	0	18.2 (4)	3.1 (1)	15.6 (5)
不眠症	16.7 (7)	13.0 (7)	0	9.1 (2)	21.9 (7)	15.6 (5)
便秘	7.1 (3)	11.1 (6)	20.0 (2)	9.1 (2)	3.1 (1)	12.5 (4)
流涎過多	4.8 (2)	11.1 (6)	0	13.6 (3)	6.3 (2)	9.4 (3)
鼻咽頭炎	11.9 (5)	9.3 (5)	20.0 (2)	18.2 (4)	9.4 (3)	3.1 (1)
運動緩慢	0	9.3 (5)	0	4.5 (1)	0	12.5 (4)

発現率 (%) (発現例数)

表 031-005 試験 (5.3.5.2-01) における地域別の主な有害事象

	全体	日本	日本以外
評価例数	56	11	45
有害事象	82.1 (46)	100 (11)	77.8 (35)
体重増加	28.6 (16)	18.2 (2)	31.1 (14)
アカシジア	21.4 (12)	45.5 (5)	15.6 (7)
振戦	17.9 (10)	18.2 (2)	17.8 (8)
傾眠	14.3 (8)	9.1 (1)	15.6 (7)
不眠症	12.5 (7)	9.1 (1)	13.3 (6)
鼻咽頭炎	8.9 (5)	18.2 (2)	6.7 (3)
頭痛	8.9 (5)	0	11.1 (5)

発現率 (%) (発現例数)

以上 1) 及び 2) を踏まえ申請者は、本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす内因性及び外因性の民族的要因について、国内外で大きな差異はないと考えられること、対象疾患の診断及び臨床評価について可能な限りバラツキを小さくするよう対策を講じて試験を実施したこと、実施された国際共同試験の結果から、YMRS 合計点のベースラインからの変化量について全体集団と日本で同様の傾向が認められ、安全性についても地域間で大きな差異はないと考えられることから、これらの国際共同試験成績をもとに、日本人における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考えることを説明した。

機構は、国際共同試験として実施された 031-003 試験 (5.3.5.1-01) において、YMRS 合計点のベースラインからの変化量について本剤の有効性は検証されており、日本人集団における YMRS 合計点のベースラインからの変化量は全体集団と同様の傾向にあること、安全性についても地域間で大きく異なるものではないと考えることから、実施された 031-003 試験 (5.3.5.1-01) の試験成績をもとに日本人患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

(2) 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす可能性がある因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、031-003 試験 (5.3.5.1-01) の最終評価時における YMRS 合計点のベースラインからの変化量について、患者背景別の解析結果は下表のとおりであり、ほとんどの部分集団において本剤群における YMRS 合計点の変化量はプラセボ群よりも大きかったが、入院/外来別では、外来の集団において、本剤群での YMRS 合計点のベースラインからの変化量がプラセボ群と比較して小さかったことを説明した。その上で申請者は、外来の集団で本剤群の YMRS 合計点のベースラインからの変化量がプラセボ群と比較して小さかったことについて、OC (Observed Case) による結果では、YMRS 合計点の変化量の群間差及びその 95 %信頼区間は、入院及び外来でそれぞれ-3.0 [-7.6, 1.5] 及び-4.4 [-10.5, 1.6] であり、入院・外来を問わず本剤により躁症状の改善効果が示されたことを説明し、外来患者での効果不十分による中止例は、プラセボ群で 8.6 % (3/35 例)、本剤群で 30.0 % (9/30 例) であり、入院患者での効果不十分による中止例の割合 (プラセボ群 33.7 % (32/95 例)、本剤群 19.4 % (19/98 例)) と比較して、プラセボ群での該当症例が少なく、本剤群での該当症例が多かったことから、プラセボ群での YMRS 合計点のベースラインからの変化量が大きく、本剤群での YMRS 合計スコア変化量が小さくなったと考えることを説明した。しかしながら申請者は、効果不十分となった患者背景等に一定の傾向は認められず、外来患者の本剤群で効果不十分による中止例が多かった理由については不明であることを説明した。

表 031-003 試験 (5.3.5.1-01) における患者背景別の YMRS 合計点の変化量 (FAS)

		評価 例数	ベースライン	最終評価時	変化量	プラセボ群との差 ^{a)} [95%信頼区間]	
性別	男性	プラセボ群	50	27.9 ± 5.49	20.7 ± 15.39	-7.2 ± 13.34	-5.8 [-11.2, -0.4]
		本剤群	52	28.8 ± 6.11	15.6 ± 13.26	-13.2 ± 14.08	
	女性	プラセボ群	75	28.1 ± 6.30	22.9 ± 15.16	-5.2 ± 15.11	-6.0 [-10.5, -1.5]
		本剤群	70	28.0 ± 5.87	16.8 ± 13.52	-11.2 ± 12.06	
体重	62.00 kg 以下	プラセボ群	62	28.7 ± 6.12	25.0 ± 15.53	-3.7 ± 14.52	-8.1 [-12.9, -3.3]
		本剤群	62	28.5 ± 5.99	16.8 ± 12.97	-11.8 ± 12.25	
	62.00 kg 超	プラセボ群	63	27.3 ± 5.77	19.1 ± 14.46	-8.2 ± 14.06	-3.8 [-8.8, 1.1]
		本剤群	60	28.1 ± 5.98	15.8 ± 13.86	-12.3 ± 13.71	
エピソード	躁病	プラセボ群	112	28.2 ± 5.96	22.6 ± 15.41	-5.6 ± 14.38	-6.0 [-9.7, -2.4]
		本剤群	107	28.2 ± 6.09	16.6 ± 13.71	-11.7 ± 13.13	
	混合性	プラセボ群	13	26.5 ± 6.04	17.5 ± 13.19	-8.9 ± 14.90	-3.3 [-13.1, 6.4]
		本剤群	15	28.9 ± 5.06	14.2 ± 10.76	-14.7 ± 11.51	
罹病期間	5.424 年以下	プラセボ群	65	27.1 ± 5.65	23.6 ± 14.79	-3.6 ± 13.74	-6.2 [-10.6, -1.7]
		本剤群	59	28.0 ± 6.02	18.3 ± 12.85	-9.7 ± 10.70	
	5.424 年超	プラセボ群	60	29.0 ± 6.20	20.4 ± 15.65	-8.6 ± 14.78	-5.9 [-11.0, -0.7]
		本剤群	63	28.6 ± 5.94	14.4 ± 13.67	-14.3 ± 14.47	
一番近い エピソード からの期間	13.0 日以下	プラセボ群	62	28.5 ± 6.39	22.1 ± 16.70	-6.5 ± 16.07	-7.0 [-12.2, -1.9]
		本剤群	62	28.9 ± 6.02	15.2 ± 12.66	-13.6 ± 13.09	
	13.0 日超	プラセボ群	63	27.5 ± 5.53	22.0 ± 13.77	-5.5 ± 12.67	-4.9 [-9.5, -0.4]
		本剤群	60	27.8 ± 5.90	17.4 ± 14.09	-10.4 ± 12.69	
急速交代型	急速交代型 でない	プラセボ群	112	28.0 ± 5.96	22.4 ± 15.53	-5.6 ± 14.23	-5.8 [-9.4, -2.2]
		本剤群	112	27.9 ± 5.78	16.5 ± 13.55	-11.4 ± 12.82	
	急速交代型	プラセボ群	13	28.2 ± 6.29	19.2 ± 12.46	-9.1 ± 16.12	-3.9 [-15.1, 7.2]
		本剤群	10	32.7 ± 6.58	13.4 ± 11.33	-19.3 ± 12.75	
精神病症状	なし	プラセボ群	80	26.9 ± 5.30	19.6 ± 14.05	-7.3 ± 13.21	-4.0 [-8.1, 0.1]
		本剤群	78	27.2 ± 6.05	15.8 ± 13.25	-11.4 ± 12.63	
	あり	プラセボ群	45	30.0 ± 6.60	26.4 ± 16.38	-3.6 ± 16.20	-9.5 [-15.8, -3.3]
		本剤群	44	30.3 ± 5.31	17.1 ± 13.70	-13.2 ± 13.55	
発症年齢	24.0 歳以下	プラセボ群	66	28.8 ± 6.39	22.5 ± 16.32	-6.3 ± 15.13	-4.9 [-10.1, 0.3]
		本剤群	60	28.8 ± 6.16	17.6 ± 14.66	-11.2 ± 14.37	
	24.0 歳超	プラセボ群	59	27.1 ± 5.37	21.5 ± 14.03	-5.6 ± 13.67	-7.0 [-11.5, -2.5]
		本剤群	62	27.9 ± 5.78	15.0 ± 11.96	-12.9 ± 11.45	
入院/外来	入院	プラセボ群	91	28.8 ± 6.40	24.0 ± 16.15	-4.8 ± 15.26	-8.2 [-12.3, -4.1]
		本剤群	94	28.6 ± 6.33	15.6 ± 13.40	-12.9 ± 12.77	
	外来	プラセボ群	34	25.8 ± 3.91	16.7 ± 10.97	-9.1 ± 11.45	1.1 [-5.2, 7.4]
		本剤群	28	27.4 ± 4.51	18.4 ± 13.28	-9.1 ± 13.29	
抗精神病薬 による前治療	なし	プラセボ群	44	27.5 ± 5.72	19.0 ± 14.16	-8.5 ± 14.80	-5.6 [-11.4, 0.2]
		本剤群	35	29.6 ± 6.43	13.9 ± 10.48	-15.7 ± 11.25	
	あり	プラセボ群	81	28.3 ± 6.11	23.7 ± 15.61	-4.6 ± 14.09	-6.0 [-10.2, -1.8]
		本剤群	87	27.8 ± 5.73	17.2 ± 14.31	-10.6 ± 13.34	
YMRS 合計点 ベースライン	27.00 以下	プラセボ群	70	23.7 ± 2.19	19.0 ± 13.22	-4.7 ± 13.04	-6.4 [-10.6, -2.3]
		本剤群	64	23.8 ± 2.14	12.6 ± 10.74	-11.2 ± 10.96	
	27.00 超	プラセボ群	55	33.4 ± 4.70	25.9 ± 16.80	-7.5 ± 15.96	-5.5 [-11.3, 0.3]
		本剤群	58	33.3 ± 4.67	20.3 ± 14.84	-13.0 ± 14.87	

平均値 ± 標準偏差

a) ベースライン値で調整した共分散分析

機構は、031-003 試験 (5.3.5.1-01) における有効性について、外来患者で本剤群の YMRS 合計点のベースラインからの変化量がプラセボ群と比較して小さかった要因は明らかではないものの、当該試験の外来患者は日本以外の地域でのみ組み入れられかつ例数が限られていることを踏まえると、現時点において入院/外来の患者背景による本剤の有効性に及ぼす影響が明確に示されているものではないと考えることから、本事項については、製造販売後調査において引き続き情報を集積し検討していく必要があると考える。また機構は、その他の背景因子については、本剤の有効性に大きな影響を及ぼすものではなく、現時点で大きな問題はないと考えるが、これらの因子が有効性に与える影響については、製造販売後調査において引き続き検討が必要と考える。

(3) 本剤の安全性について

1) 双極性障害と統合失調症に対する本剤の安全性プロファイルの異同について

機構は、双極性障害患者及び統合失調症患者における本剤の安全性プロファイルの異同について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、日本人統合失調症患者を対象とした第Ⅲ相試験（統合失調症承認申請時添付資料 5.3.5.1-01、5.3.5.1-02）における本剤の用法・用量は、本剤 6～24 mg を 8 週間投与すると設定されていたため、双極性障害患者を対象としたプラセボ対照試験（5.3.5.1-01: 031-■■-003、5.3.5.1-02: 031-■■-004）成績と直接比較することは困難であることを説明した。その上で申請者は、有害事象発現率は 031-■■-004 試験（5.3.5.1-02）において高かったものの、ほとんどが軽度又は中等度の事象であったこと、031-■■-004 試験（5.3.5.1-02）においてはアカシジア及び体重増加の発現率が高かったが、アカシジアについてはすでに添付文書上において注意喚起がなされていること、体重増加については臨床的に問題となるものではないと考えること（「3）体重増加及び耐糖能異常について」の項参照）を説明した。

機構は、双極性障害患者を対象とした臨床試験における投与量は、統合失調症患者よりも高用量であり、投与期間も異なることから厳密な比較は困難であるものの、体重増加を除き大きな差異はないと判断して差し支えないものとするが、個別の有害事象等については、次項以降で議論することとする。なお、双極性障害患者における安全性については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

2) 錐体外路症状について

機構は、本剤による錐体外路症状に関連する有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、031-■■-003 試験（5.3.5.1-01）、031-■■-004 試験（5.3.5.1-02）、031-■■-005 試験（5.3.5.2-01）及び 031-■■-001 試験（5.3.5.2-02）における錐体外路症状に関連する有害事象¹³⁾の発現率は、下表のとおりであり、ほとんどが軽度又は中等度の事象であったこと、錐体外路症状に関連する有害事象の多くは投与開始 14 日目までに発現していたこと、031-■■-005 試験（5.3.5.2-01）では日本において他の地域と比較してアカシジアの発現率が高い傾向にあったが（日本: 45.5 %（5/11 例）、日本以外: 15.6 %（7/45 例））、その他の試験では地域間での差異は認められておらず、錐体外路症状に関連する有害事象の発現率、重症度及び初回発現時期は、日本と日本以外で大きく傾向が異なるものではないと考えることを説明した。

¹³⁾ MedDRA PT で以下に該当する事象。

落ち着きのなさ、歯ざしり、ディスフェミア、アカシジア、振戦、運動緩慢、ジストニー、ジスキネジー、構語障害、運動低下、仮面状顔貌、パーキンソン歩行、構音障害、筋緊張亢進、反射減弱、不随意性筋収縮、遅発性ジスキネジー、舌の麻痺、頭部動揺、眼球回転発作、眼球回旋、流涎過多、嚥下障害、筋固縮、筋骨格硬直、歩行障害

表 031-■■-003 試験、031-■■-004 試験、031-■■-005 試験及び 031-■■-001 試験における錐体外路症状に関連する主な有害事象

	031-■■-003 試験 (5.3.5.1-01)		031-■■-004 試験 (5.3.5.1-02)		031-■■-005 試験 (5.3.5.2-01)	031-■■-001 試験 (5.3.5.2-02)
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群		
評価例数	125	123	42	54	56	41
錐体外路症状に関連する有害事象	11.2 (14)	38.2 (47)	23.8 (10)	53.7 (29)	39.3 (22)	63.4 (26)
アカシジア	5.6 (7)	22.0 (27)	16.7 (7)	33.3 (18)	21.4 (12)	46.3 (19)
振戦	3.2 (4)	12.2 (15)	9.5 (4)	18.5 (10)	17.9 (10)	22.0 (9)
流涎過多	1.6 (2)	6.5 (8)	4.8 (2)	7.4 (4)	7.1 (4)	14.6 (6)
筋固縮	1.6 (2)	4.1 (5)	4.8 (2)	7.4 (4)	7.1 (4)	4.9 (2)
筋骨格硬直	1.6 (2)	3.3 (4)	0	5.6 (3)	0	2.4 (1)
運動緩慢	0	2.4 (3)	0	9.3 (5)	3.6 (2)	12.2 (5)
ジスキネジー	1.6 (2)	2.4 (3)	2.4 (1)	5.6 (3)	0	2.4 (1)
ジストニー	1.6 (2)	2.4 (3)	0	1.9 (1)	5.4 (3)	4.9 (2)
構語障害	0	0.8 (1)	0	1.9 (1)	0	4.9 (2)
パーキンソン歩行	0	0.8 (1)	0	1.9 (1)	0	4.9 (2)
歩行障害	0	0.8 (1)	0	0	1.8 (1)	7.3 (3)
運動低下	0	0	0	0	3.6 (2)	2.4 (1)
嚥下障害	0	0	0	0	0	4.9 (2)

発現率 (%) (発現例数)

また申請者は、031-■■-003 試験 (5.3.5.1-01)、031-■■-004 試験 (5.3.5.1-02)、031-■■-005 試験 (5.3.5.2-01) 及び 031-■■-001 試験 (5.3.5.2-02) において、DIEPSS の各評価症状が悪化した症例の割合は下表のとおりであり、本剤群で悪化例が多く認められたが、日本とその他の地域で著しく異なる傾向は認められなかったことを説明した。

表 031-■■-003 試験、031-■■-004 試験、031-■■-005 試験及び 031-■■-001 試験における DIEPSS 悪化例

	031-■■-003 試験 (5.3.5.1-01)		031-■■-004 試験 (5.3.5.1-02)		031-■■-005 試験 (5.3.5.2-01)	031-■■-001 試験 (5.3.5.2-02)
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群		
評価例数	124	123	42	54	55	41
歩行	4.0 (5)	11.4 (14)	9.5 (4)	18.5 (10)	20.0 (11)	24.4 (10)
動作緩慢	4.0 (5)	11.4 (14)	9.5 (4)	22.2 (12)	21.8 (12)	31.7 (13)
流涎	2.4 (3)	10.6 (13)	7.1 (3)	20.4 (11)	10.9 (6)	12.2 (5)
筋強剛	4.8 (6)	13.0 (16)	4.8 (2)	18.5 (10)	7.3 (4)	7.3 (3)
振戦	6.5 (8)	20.3 (25)	14.3 (6)	25.9 (14)	30.9 (17)	24.4 (10)
アカシジア	7.3 (9)	30.1 (37)	11.9 (5)	46.3 (25)	25.5 (14)	41.5 (17)
ジストニア	1.6 (2)	5.7 (7)	2.4 (1)	9.3 (5)	1.8 (1)	12.2 (5)
ジスキネジア	0.8 (1)	4.1 (5)	0	7.4 (4)	5.5 (3)	4.9 (2)
概括重症度	4.8 (6)	26.0 (32)	11.9 (5)	40.7 (22)	32.7 (18)	56.1 (23)

発現率 (%) (発現例数)

さらに申請者は、統合失調症患者を対象とした第Ⅲ相試験 (統合失調症承認申請時添付資料 5.3.5.1-01、5.3.5.1-02) 及び長期投与試験 (統合失調症承認申請時添付資料 5.3.5.2-4、5.3.5.2-5、5.3.5.2-6、5.3.5.2-7a、5.3.5.2-8) における錐体外路症状に関連する有害事象の発現率は、第Ⅲ相試験の本剤群で 39.2 % (94/240 例)、長期投与試験で 20.7 % (79/382 例) であり、双極性障害患者を対象とした臨床試験では、長期投与試験において発現率が高くなる傾向にあったが、この要因として双極性障害患者では開始用量及び維持用量が高いこと等が影響していると考えられることを説明した。その上で申請者は、認められた事象はほとんどが軽度又は中等度であり、減量又は薬物治療等により対応が可能であったことから、臨床で大きな問題となるものではないと考えること、錐体外路症状についてはすでに添付文書上の「副作用」の項に記載しており、新たな注意喚起を行う必要はないと考えることを説明した。

機構は、錐体外路症状に関連する有害事象について、現時点で新たな注意喚起を行う必要はないと考えるものの、統合失調症患者と比較して双極性障害患者では臨床用量が高用量であること等に起因して錐体外路症状の発現率が高いことが示唆されていることから、患者及びその家族並びに医師等の医療従

事者に対して適切に情報提供する必要があると考える。なお機構は、錐体外路症状に関連する有害事象については、製造販売後調査において引き続き検討が必要と考える。

3) 体重増加及び耐糖能異常について

機構は、本剤による体重増加の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、031-■■■-003 試験 (5.3.5.1-01)、031-■■■-004 試験 (5.3.5.1-02)、031-■■■-005 試験 (5.3.5.2-01) 及び 031-■■■-001 試験 (5.3.5.2-02) における体重の推移は下表のとおりであり、本剤群で体重増加が認められたが、日本及び日本以外の地域で体重の推移は大きく異ならなかったことを説明した。また申請者は、7%以上の体重増加を示した患者の割合は、031-■■■-003 試験 (5.3.5.1-01) でプラセボ群 0% (0/123 例) 及び本剤群 0.8% (1/120 例)、031-■■■-004 試験 (5.3.5.1-02) でプラセボ群 7.1% (3/42 例) 及び本剤群 38.9% (21/54 例)、031-■■■-005 試験 (5.3.5.2-01) で 39.3% (22/56 例) 並びに 031-■■■-001 試験 (5.3.5.2-02) で 24.4% (10/41 例) であり、長期投与により本剤群で体重増加が多く認められる傾向であったこと、気分安定薬を併用した 031-■■■-005 試験 (5.3.5.2-01) においては、日本と比較して日本以外の地域で体重増加が多く認められる傾向にあったこと (日本: 18.2% (2/11 例)、日本以外: 44.4% (20/45 例)) を説明した。

表 031-■■■-003 試験 (5.3.5.1-01) における体重の推移 (kg)

		プラセボ群	本剤群
体重	ベースライン	63.9 ± 13.0 (124)	63.5 ± 12.7 (123)
	3 週後	63.1 ± 12.7 (64)	62.5 ± 13.4 (72)
変化量		-0.44 ± 1.95	0.03 ± 2.28

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

表 031-■■■-004 試験、031-■■■-005 試験及び 031-■■■-001 試験における体重の推移 (kg)

	031- ■■■ -004 試験 (5.3.5.1-02)		031- ■■■ -005 試験 (5.3.5.2-01)	031- ■■■ -001 試験 (5.3.5.2-02)
	プラセボ群	本剤群		
体重				
ベースライン	65.0 ± 13.0 (42)	62.0 ± 13.6 (54)	62.7 ± 11.3 (56)	63.0 ± 14.2 (41)
8 週後	65.9 ± 12.5 (30)	64.5 ± 14.7 (35)	63.8 ± 10.3 (32)	65.7 ± 15.9 (29)
16 週後	68.1 ± 13.2 (20)	64.8 ± 14.6 (30)	64.6 ± 10.4 (24)	69.3 ± 17.7 (21)
22/24 週後 ^{a)}	69.1 ± 13.0 (18)	65.3 ± 14.9 (28)	64.9 ± 11.3 (21)	69.8 ± 18.6 (19)
変化量				
8 週後	-0.74 ± 2.49	2.28 ± 2.68	1.98 ± 3.43	1.03 ± 3.57
16 週後	-0.36 ± 1.90	3.30 ± 3.38	2.66 ± 3.97	2.86 ± 3.99
22/24 週後 ^{a)}	-0.47 ± 2.40	4.02 ± 4.30	2.78 ± 4.47	2.98 ± 4.90

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 031-■■■-004 試験及び 031-■■■-005 試験: 22 週後、031-■■■-001 試験: 24 週後

なお申請者は、双極性障害患者と異なり統合失調症患者では体重減少が認められているが (平成 17 年 9 月 26 日付統合失調症に係る審査報告書、審査報告 (1) 「II. 提出された資料の概略及び審査の概略、4. 臨床に関する資料、(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要、<審査の概略> (7) 本剤投与と体重減少について」の項参照)、双極性障害患者を対象とした臨床試験 (5.3.5.1-01、5.3.5.1-02、5.3.5.2-01、5.3.5.2-02) 及び統合失調症患者を対象とした臨床試験 (統合失調症承認申請時添付資料 5.3.5.1-01、5.3.5.1-02、5.3.5.2-4、5.3.5.2-5、5.3.5.2-6、5.3.5.2-7a、5.3.5.2-8) における BMI の変化量について、ベースラインの BMI 値で層別したときの結果は下表のとおりであり、双極性障害患者を対象とした試験ではベースラインの BMI 値が低い患者で BMI の増加傾向が認められ、統合失調症患者を対象とした試験ではベースラインの BMI 値が高い患者で BMI の減少傾向が認められたことから、いずれの疾患においても本剤の投与により BMI 値は標準体重に向けて推移したと考えることを説明した。なお申請者は、双極

性障害患者における本剤投与による躁症状の改善と体重増加の関係について検討したが、その関連については明確にならなかったことを併せて説明した。

表 双極性障害患者又は統合失調症患者を対象とした試験におけるベースラインの BMI 値別の BMI 値の変化量

		ベースライン ^{a)} の BMI 値				
		18.5 未満	18.5 以上 22.0 未満	22.0 以上 25.0 未満	25.0 以上	
双極性障害患者対象試験						
031- ■■■ -003 試験 (5.3.5.1-01)	プラセボ群	0.14 ± 0.57 (8)	-0.13 ± 0.73 (35)	-0.26 ± 0.62 (36)	-0.44 ± 0.86 (40)	
	本剤群	0.51 ± 0.34 (11)	-0.07 ± 0.71 (30)	-0.29 ± 0.89 (39)	-0.25 ± 0.94 (40)	
031- ■■■ -004 試験 (5.3.5.1-02)	プラセボ群	0.50 ± 0.53 (3)	-0.03 ± 0.75 (13)	-0.43 ± 0.98 (7)	-1.07 ± 1.56 (18)	
	本剤群	1.74 ± 2.20 (9)	0.36 ± 1.59 (13)	1.31 ± 1.89 (19)	0.33 ± 1.80 (13)	
031- ■■■ -005 試験 (5.3.5.2-01)		1.00 (2)	1.14 ± 1.34 (17)	0.40 ± 1.92 (23)	-0.13 ± 1.53 (14)	
031- ■■■ -001 試験 (5.3.5.2-02)		1.08 ± 1.71 (6)	0.73 ± 2.07 (10)	0.43 ± 1.85 (15)	0.05 ± 1.41 (10)	
統合失調症患者対象試験						
二重盲検比較試験 ^{b)}		本剤	0.14 ± 0.80 (28)	-0.36 ± 1.07 (71)	-0.49 ± 1.02 (68)	-0.56 ± 1.21 (58)
長期投与試験 ^{c)}			-0.45 ± 1.16 (25)	-0.13 ± 1.64 (81)	-0.57 ± 1.86 (101)	-0.96 ± 2.02 (110)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 031-■■■-003 試験開始時

b) 統合失調症承認申請時添付資料 5.3.5.1-01、5.3.5.1-02

c) 統合失調症承認申請時添付資料 5.3.5.2-4、5.3.5.2-5、5.3.5.2-6、5.3.5.2-7a、5.3.5.2-8

機構は、本剤による耐糖能異常の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、031-■■■-003 試験 (5.3.5.1-01)、031-■■■-004 試験 (5.3.5.1-02)、031-■■■-005 試験 (5.3.5.2-01) 及び 031-■■■-001 試験 (5.3.5.2-02) における血糖値 (HbA_{1c}、随時血糖及び空腹時血糖) の推移は、下表のとおりであり、基準値範囲内で推移しており臨床的に重要な変化は認められず、日本と日本以外の地域で異なる傾向は認められなかったことを説明した。また申請者は、耐糖能異常に関連する有害事象¹⁴⁾は、031-■■■-003 試験 (5.3.5.1-01) でプラセボ群 1.6 % (2/125 例) 及び本剤群 1.6 % (2/123 例)、031-■■■-004 試験 (5.3.5.1-02) でプラセボ群 0 % (0/42 例) 及び本剤群 1.9 % (1/54 例)、031-■■■-005 試験 (5.3.5.2-01) で 5.4 % (3/56 例) 並びに 031-■■■-001 試験 (5.3.5.2-02) で 17.1 % (7/41 例) に認められたが、いずれも軽度であったことを説明した。

表 031-■■■-003 試験 (5.3.5.1-01) における血糖値の推移

	HbA _{1c} (%)		随時血糖 (mg/dL)		空腹時血糖 (mg/dL)	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
ベースライン	5.36 ± 0.39 (125)	5.40 ± 0.39 (123)	105.9 ± 24.3 (57)	100.7 ± 17.3 (54)	92.1 ± 11.7 (64)	89.0 ± 13.7 (66)
3 週後	5.35 ± 0.35 (62)	5.37 ± 0.36 (71)	95.0 ± 22.4 (27)	109.5 ± 20.8 (38)	92.4 ± 8.9 (36)	90.1 ± 11.0 (34)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

¹⁴⁾ MedDRA PT で以下に該当する事象。

血中ブドウ糖異常、血中ブドウ糖増加、尿中ブドウ糖、尿中ブドウ糖陽性、真性糖尿病、コントロール不良の糖尿病、インスリン依存性糖尿病、インスリン非依存性糖尿病、糖尿病性ケトアシドーシス、耐糖能障害、高血糖、糖尿、グリコヘモグロビン増加、糖尿病性昏睡、糖尿病性高浸透圧性昏睡、空腹時血中ブドウ糖不良、血中ブドウ糖変動、糖尿病性網膜浮腫、糖尿病性網膜症、糖尿病性ニューロパチー、糖尿病性高血糖昏睡、高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群、インスリン必要量の増加、ケトン尿、口渇、多飲症、頻尿、多尿、無力症

表 031-004 試験、031-005 試験及び 031-001 試験における血糖値の推移

	031-004 試験 (5.3.5.1-02)		031-005 試験 (5.3.5.2-01)	031-001 試験 (5.3.5.2-02)
	プラセボ群	本剤群		
HbA_{1c} (%)				
ベースライン	5.33 ± 0.37 (41)	5.34 ± 0.33 (53)	5.40 ± 0.35 (56)	5.39 ± 0.38 (41)
8 週後	5.45 ± 0.35 (30)	5.40 ± 0.24 (35)	5.43 ± 0.42 (32)	5.42 ± 0.37 (29)
16 週後	5.46 ± 0.39 (21)	5.39 ± 0.27 (30)	5.35 ± 0.30 (24)	5.48 ± 0.33 (21)
22/24 週後 ^{a)}	5.33 ± 0.41 (18)	5.36 ± 0.33 (28)	5.35 ± 0.30 (21)	5.43 ± 0.33 (19)
随時血糖 (mg/dL)				
ベースライン	96.8 ± 22.4 (18)	109.8 ± 22.7 (30)	105.7 ± 28.5 (28)	101.1 ± 23.5 (35)
8 週後	96.0 ± 13.2 (9)	102.1 ± 18.4 (17)	118.4 ± 33.3 (10)	100.9 ± 12.0 (21)
16 週後	105.6 ± 13.4 (8)	98.8 ± 14.5 (10)	113.2 ± 22.6 (10)	90.8 ± 9.5 (16)
22/24 週後 ^{a)}	94.0 ± 7.8 (9)	95.7 ± 17.9 (10)	100.1 ± 24.7 (8)	94.8 ± 15.1 (14)
空腹時血糖 (mg/dL)				
ベースライン	92.3 ± 9.1 (24)	88.2 ± 8.5 (24)	89.5 ± 12.6 (28)	87.9 ± 3.7 (6)
8 週後	94.5 ± 10.4 (21)	90.2 ± 11.0 (17)	91.7 ± 12.8 (22)	87.6 ± 15.8 (8)
16 週後	93.4 ± 10.7 (13)	91.6 ± 11.1 (20)	93.0 ± 9.4 (14)	87.9 ± 7.4 (5)
22/24 週後 ^{a)}	96.0 ± 7.4 (9)	88.9 ± 9.9 (18)	94.9 ± 11.0 (13)	96.4 ± 4.3 (4)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 031-004 試験及び 061-005 試験: 22 週後、031-001 試験: 24 週後

以上を踏まえ申請者は、本剤による体重増加について双極性障害患者と統合失調症患者で異なる傾向が認められたが、いずれも临床上問題となるものではないこと、耐糖能への影響についても临床上問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、本剤による体重増加について、標準体重への改善と説明されているが、患者によっては標準体重を超えた体重増加が起こる可能性は否定できないこと、現在の添付文書においては、統合失調症患者で認められた体重減少に関する注意喚起しかなされていないことから、双極性障害患者で認められた体重増加を踏まえ、添付文書上で体重の変動に関する注意喚起を行う必要があると考える。また機構は、臨床試験成績からは、双極性障害患者に本剤を投与することにより糖代謝に影響を及ぼす可能性は低いと考えるが、実施された臨床試験においては耐糖能異常を有する患者は除外されていることから、これらの患者に対する投与は慎重に判断する必要があると考える。なお、躁症状の改善と体重増加の関係及び体重増加に起因する有害事象の発現状況並びに本剤の糖代謝に及ぼす影響については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

4) うつ転のリスクについて

機構は、双極性障害患者では疾患特性としてエピソードの交代により躁病エピソードと大うつ病エピソードが繰り返される可能性があるが、本剤投与により大うつ病エピソードの発現を誘発する可能性がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、031-003 試験 (5.3.5.1-01)、031-004 試験 (5.3.5.1-02)、031-005 試験 (5.3.5.2-01) 及び 031-001 試験 (5.3.5.2-02) における MADRS 合計点の推移は下表のとおりであり、031-004 試験 (5.3.5.1-02) を除き、MADRS 合計点が増加する傾向は認められなかったこと、031-004 試験 (5.3.5.1-02) においては当該試験開始時と比較して MADRS 合計点の増加が認められたが、最終評価時点における MADRS 合計点の中央値は、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 2.0 及び 2.5 であり、本剤群の一部の症例が悪化したことにより MADRS 合計点の平均値が増加したと考えられることを説明した。なお申請者は、031-003 試験 (5.3.5.1-01) においては、MADRS 合計点のベースラインからの変化量について、地域間で異なる傾向は認められなかったこと、031-004 試験 (5.3.5.1-02) において、日本における最終評価時の MADRS 合計点はプラセボ群 10.0 ± 7.82、本剤群 12.8 ± 13.07 であり、日本以外 (プラセボ群 5.4 ± 8.80、本剤群 4.9 ± 8.18) よりも高値を示したが、その要因については明確になって

いないこと、031-■■-005 試験 (5.3.5.2-01) においては、最終評価時の MADRS 合計点は日本で 12.8 ± 14.60 、日本以外で 4.4 ± 7.34 と日本で高値を示したが、日本では評価例数が少なく、MADRS 合計点のベースラインからの変化量が著しく高い 1 例 (38 点) が存在したために、評価に影響を及ぼしたものと考えることを説明した。

表 031-■■-003 試験、031-■■-004 試験、031-■■-005 試験及び 031-■■-001 試験における MADRS 合計点の推移

		例数	ベースライン	最終評価時	変化量
031-■■-003 試験 (5.3.5.1-01)	プラセボ群	125	5.7 ± 5.00	6.0 ± 7.18	0.3 ± 7.35
	本剤群	122	7.5 ± 6.42	5.7 ± 6.27	-1.8 ± 6.44
031-■■-004 試験 (5.3.5.1-02)	プラセボ群	42	3.3 ± 3.90	6.5 ± 8.71	3.2 ± 7.44
	本剤群	54	3.3 ± 4.28	8.1 ± 11.06	4.8 ± 11.26
031-■■-005 試験 (5.3.5.2-01)		55	6.4 ± 6.96	6.1 ± 9.69	-0.3 ± 9.84
031-■■-001 試験 (5.3.5.2-02)		40	5.9 ± 3.79	5.1 ± 7.84	-0.8 ± 8.11

平均値 \pm 標準偏差

さらに申請者は、うつ病に関連する有害事象¹⁵⁾は、031-■■-003 試験 (5.3.5.1-01) でプラセボ群 0 % (0/125 例) 及び本剤群 3.3 % (4/123 例)、031-■■-004 試験 (5.3.5.1-02) でプラセボ群 4.8 % (2/42 例) 及び本剤群 9.3 % (5/54 例) 並びに 031-■■-005 試験 (5.3.5.2-01) で 3.6 % (2/56 例) であり、031-■■-001 試験 (5.3.5.2-02) では認められなかったことを説明し、うつ病の 2 例が高度であった以外は、いずれも軽度又は中等度であったことを説明した。また申請者は、031-■■-004 試験 (5.3.5.1-02) における大うつ病エピソードへの移行による中止例は、プラセボ群 2.3 % (1/44 例) 及び本剤群 10.9 % (6/55 例) であり、プラセボ群と比較し本剤群で高かったが、大うつ病エピソードへ移行した症例に特定の背景因子の影響は認められず、その要因については不明であること、031-■■-005 試験 (5.3.5.2-01) 及び 031-■■-001 試験 (5.3.5.2-02) においても、大うつ病エピソードへの移行による中止例は、それぞれ 7.1 % (4/56 例) 及び 9.8 % (4/41 例) に認められたことを説明した。その上で申請者は、うつ病に関連する有害事象¹⁵⁾の発現率及び大うつ病エピソードへの移行による中止率は、プラセボ群と比較して本剤群で高かったものの、本剤を 6~12 週間投与した海外臨床試験 (5.3.5.1-08、5.3.5.1-09、5.3.5.1-11、5.3.5.1-13) 成績をもとに MADRS 合計点のベースラインからの変化量及びうつ症状の増強を検討した結果、プラセボ又は対照 (リチウム又はハロペリドール) と比較して本剤でうつ状態を悪化又は誘発させるような傾向は認められなかったことから、本剤によるうつ転のリスクは大きくないと考えることを説明した。

機構は、海外臨床試験においては、本剤によるうつ転リスクは示唆されていないものの、日本人患者を含む臨床試験においては、うつ病に関連する有害事象の発現率及び大うつ病エピソードへの移行による中止率がプラセボ群と比較して本剤群で高く、その要因も不明であることから、本剤投与時にはうつ転について十分に注意する必要があると考える。また機構は、双極性障害患者においては疾患特性としてエピソードの交代によりうつ症状を発現する可能性があり、本剤との因果関係を判別することが困難な場合があると考え、本剤の日本人双極性障害患者におけるうつ症状に対する有効性及び安全性は明確になっていないことから、本剤投与により躁症状が改善した場合には、本剤投与継続の要否について検討し、本剤を漫然と投与しないよう留意するとともに、うつ症状が発現した場合には本剤を中止する等の適切な処置が必要と考える。なお機構は、本剤によるうつ転リスクについては、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

5) 悪性症候群について

¹⁵⁾ MedDRA PT で無力症、嗜眠、HLGT「抑うつ性気分障害」に該当する事象。

機構は、本剤による悪性症候群のリスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、031-■■-003 試験 (5.3.5.1-01)、031-■■-004 試験 (5.3.5.1-02)、031-■■-005 試験 (5.3.5.2-01) 及び 031-■■-001 試験 (5.3.5.2-02) における悪性症候群に関連する有害事象¹⁶⁾ の発現率は、下表のとおりであり、横紋筋融解及び振戦・ジストニー・血中クレアチンホスホキナーゼ増加の各 1 例で高度であった以外は、いずれも軽度又は中等度であったことを説明した。

表 031-■■-003 試験、031-■■-004 試験、031-■■-005 試験及び 031-■■-001 試験における悪性症候群に関連する主な有害事象

	031-■■-003 試験 (5.3.5.1-01)		031-■■-004 試験 (5.3.5.1-02)		031-■■-005 試験 (5.3.5.2-01)	031-■■-001 試験 (5.3.5.2-02)
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群		
評価例数	125	123	42	54	56	41
悪性症候群に関連する有害事象	12.8 (16)	30.1 (37)	26.2 (11)	38.9 (21)	39.3 (22)	53.7 (22)
振戦	3.2 (4)	12.2 (15)	9.5 (4)	18.5 (10)	17.9 (10)	22.0 (9)
流涎過多	2.4 (3)	7.3 (9)	4.8 (2)	11.1 (6)	7.1 (4)	14.6 (6)
血中 CPK 増加	0.8 (1)	6.5 (8)	0	5.6 (3)	5.4 (3)	17.1 (7)
筋固縮	1.6 (2)	4.9 (6)	4.8 (2)	7.4 (4)	7.1 (4)	4.9 (2)
疲労	1.6 (2)	3.3 (4)	2.4 (1)	3.7 (2)	5.4 (3)	4.9 (2)
ジストニー	1.6 (2)	2.4 (3)	0	1.9 (1)	5.4 (3)	4.9 (2)
筋肉痛	1.6 (2)	0.8 (1)	7.1 (3)	1.9 (1)	1.8 (1)	2.4 (1)
発熱	0.8 (1)	0.8 (1)	2.4 (1)	0	0	7.3 (3)
嚥下障害	0	0	0	0	0	4.9 (2)

発現率 (%) (発現例数)

また申請者は、統合失調症患者を対象とした第Ⅲ相試験 (統合失調症承認申請時添付資料 5.3.5.1-01、5.3.5.1-02) 及び長期投与試験 (統合失調症承認申請時添付資料 5.3.5.2-4、5.3.5.2-5、5.3.5.2-6、5.3.5.2-7a、5.3.5.2-8) における悪性症候群に関連する有害事象¹⁶⁾ は、第Ⅲ相試験の本剤群で 35.8 % (86/240 例)、長期投与試験で 23.3 % (89/382 例) に認められたが、ほとんどが軽度であり、双極性障害患者と統合失調症患者で発現傾向に大きな差異はないと考えることを説明した。

なお申請者は、悪性症候群及び横紋筋融解症のリスク因子として急激な抗精神病薬の増量や頻回の筋肉内注射が考えられているが (厚生労働省、重篤副作用疾患別対応マニュアル 悪性症候群、平成 20 年 4 月)、本剤を投与した患者でのリスク因子については、臨床試験及び公表文献からは見出すことができなかったことを説明した。その上で申請者は、悪性症候群及び横紋筋融解症については、既に添付文書の重要な副作用の項において注意喚起しており、双極性障害患者と統合失調症患者で悪性症候群に関連する有害事象¹⁶⁾ の発現状況に大きな差異はないと考えられることから、新たな注意喚起は必要ないと考えることを説明した。

機構は、本剤による悪性症候群のリスクは、統合失調症と比較して大きな差異はないと考えられることから、現時点では現在の添付文書における注意喚起を継続することで大きな問題はないと考える。なお機構は、本剤による悪性症候群のリスクについては、製造販売後調査において引き続き検討が必要と考える。

6) 血中プロラクチン値の推移について

機構は、本剤投与時の血中プロラクチン値の推移について説明するよう申請者に求めた。

¹⁶⁾ MedDRA PT で以下に該当する事象。

悪性症候群、発熱、意識障害、筋固縮、振戦、ジストニー、構音障害、嚥下障害、流涎過多、多汗症、頻脈、動悸、血圧変動、尿閉、ミオクローヌス、呼吸不全、ミオグロビン尿、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、白血球数増加、横紋筋融解、筋力低下、疲労、筋肉痛

申請者は、031-■■-003 試験 (5.3.5.1-01)、031-■■-004 試験 (5.3.5.1-02)、031-■■-005 試験 (5.3.5.2-01) 及び 031-■■-001 試験 (5.3.5.2-02) における血中プロラクチン値の推移は下表のとおりであり、本剤群及びプラセボ群ともに血中プロラクチン値は減少し、地域間で同様の傾向を示したことを説明した。また申請者は、特に前治療抗精神病薬ありの集団において、血中プロラクチン値のベースライン値が高かったことから、臨床試験において認められた血中プロラクチン値の低下は、主に前治療抗精神病薬を中止したことが影響したものと考えられるが、本剤群においてプラセボ群よりも低下の程度が大きかったことから、本剤の薬理作用 (下垂体前葉ドパミン D₂ 受容体に対する部分アゴニスト作用) も影響した可能性が考えられることを説明した。

表 031-■■-003 試験 (5.3.5.1-01) における血中プロラクチン値の推移 (ng/mL)

	全体		前治療抗精神病薬あり		前治療抗精神病薬なし	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
ベースライン	40.5 ± 75.5 (125)	32.1 ± 44.9 (123)	38.3 ± 39.9 (81)	39.7 ± 50.6 (87)	44.7 ± 116.0 (44)	13.7 ± 15.7 (36)
3 週後	19.7 ± 82.5 (61)	6.2 ± 17.3 (72)	8.3 ± 5.2 (31)	4.4 ± 4.6 (46)	31.5 ± 117.3 (30)	9.3 ± 28.2 (26)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

表 031-■■-004 試験、031-■■-005 試験及び 031-■■-001 試験における血中プロラクチン値の推移 (ng/mL)

	031-■■-004 試験 (5.3.5.1-02)		031-■■-005 試験 (5.3.5.2-01)	031-■■-001 試験 (5.3.5.2-02)
	プラセボ群	本剤群		
全体				
ベースライン	22.8 ± 99.0 (42)	7.0 ± 19.8 (54)	7.5 ± 11.3 (56)	22.7 ± 61.4 (41)
8 週後	29.8 ± 121.6 (30)	4.2 ± 4.3 (35)	5.3 ± 6.1 (32)	5.5 ± 5.0 (29)
16 週後	42.1 ± 161.4 (21)	4.0 ± 4.4 (30)	6.2 ± 8.5 (24)	4.2 ± 3.8 (21)
22/24 週後 ^{a)}	41.1 ± 140.8 (18)	4.2 ± 4.0 (28)	7.2 ± 8.3 (21)	4.4 ± 4.2 (19)
前治療抗精神病薬あり				
ベースライン	8.4 ± 5.8 (21)	4.8 ± 5.0 (36)	5.4 ± 5.6 (43)	20.5 ± 21.3 (13)
8 週後	6.8 ± 3.0 (16)	4.7 ± 5.0 (23)	5.5 ± 6.6 (26)	4.0 ± 4.8 (8)
16 週後	7.4 ± 2.4 (11)	4.8 ± 5.1 (19)	6.4 ± 9.2 (20)	2.8 ± 2.1 (6)
22/24 週後 ^{a)}	10.6 ± 3.8 (9)	4.6 ± 4.4 (18)	7.2 ± 8.9 (17)	3.8 ± 3.5 (6)
前治療抗精神病薬なし				
ベースライン	37.2 ± 140.0 (21)	11.4 ± 33.8 (18)	14.6 ± 20.1 (13)	23.8 ± 73.3 (28)
8 週後	56.0 ± 177.8 (14)	3.3 ± 2.4 (12)	4.8 ± 2.7 (6)	6.0 ± 5.1 (21)
16 週後	80.4 ± 234.0 (10)	2.7 ± 2.4 (11)	4.8 ± 3.4 (4)	4.8 ± 4.2 (15)
22/24 週後 ^{a)}	71.6 ± 200.0 (9)	3.4 ± 3.1 (10)	7.2 ± 6.0 (4)	4.7 ± 4.6 (13)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 031-■■-004 試験及び 061-■■-005 試験: 22 週後、031-■■-001 試験: 24 週後

また申請者は、血中プロラクチン値の低下は統合失調症患者においても認められているが (平成 17 年 9 月 26 日付統合失調症に係る審査報告書、審査報告 (1) 「II. 提出された資料の概略及び審査の概略、4. 臨床に関する資料、(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要、<審査の概略> (10) 血中プロラクチン値について」の項参照)、双極性障害患者とその程度に大きな差異は認められておらず、すでに添付文書上において注意喚起がなされていることから、新たな注意喚起は特に必要ないと考えられることを説明した。

機構は、本剤投与時の血中プロラクチン値の低下について、その程度は統合失調症患者で認められているものと大きく異ならないと考えられることから、現時点で新たな注意喚起を行う必要はないと考えられるが、本剤投与時の血中プロラクチン値の変動及び関連する有害事象の発現状況については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

7) 自殺関連有害事象及び他害行為に関連する有害事象について

機構は、本剤投与による自殺関連有害事象の発現リスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、031-■■■-003 試験 (5.3.5.1-01)、031-■■■-004 試験 (5.3.5.1-02)、031-■■■-005 試験 (5.3.5.2-01) 及び 031-■■■-001 試験 (5.3.5.2-02) では、自殺関連有害事象¹⁷⁾ は認められなかったこと、海外プラセボ対照試験における自殺関連有害事象¹⁷⁾ の発現率は下表のとおりであり、6 週間気分安定薬併用試験では本剤群でのみ認められたものの、その他の試験における本剤群の発現率はプラセボ群と同程度であったこと、背景因子 (性別、年齢及び人種) により自殺関連有害事象¹⁷⁾ の発現状況に特徴的な傾向は認められなかったことを説明した。

表 海外プラセボ対照試験における自殺関連有害事象

	単剤 ^{a)}		気分安定薬併用 ^{b)}	
	プラセボ	本剤	プラセボ群	本剤群
評価例数	753	917	130	253
自殺関連有害事象	0.9 (7)	1.7 (16)	0	0.8 (2)
自殺念慮	0.7 (5)	1.3 (12)	0	0.4 (1)
自殺企図	0.1 (1)	0.4 (4)	0	0.4 (1)
希死念慮を有するうつ病	0.1 (1)	0.1 (1)	0	0
自殺行為	0.1 (1)	0.1 (1)	0	0

発現率 (%) (発現例数)

a) 5.3.5.1-03、5.3.5.1-04、5.3.5.1-05、5.3.5.1-06、5.3.5.1-07、5.3.5.1-08、5.3.5.1-13

b) 5.3.5.1-11

また申請者は、統合失調症患者を対象とした海外プラセボ対照試験での自殺関連有害事象¹⁷⁾ の発現率は、プラセボ 0.5 % (2/413 例) 及び本剤 1.2 % (11/926 例) であり、双極性障害患者及び統合失調症患者で傾向は大きく異ならないと考えること、国内外市販後データ (20■■■年■■■月■■■日~20■■■年■■■月■■■日、推定使用患者数 4,818,129 人年) において、自殺関連有害事象¹⁷⁾ の報告頻度は 18.10 件/10 万人年であり、主な事象は下表のとおりであったが、診断名を収集していないため双極性障害患者及び統合失調症患者での比較は困難であることを説明した。

表 国内外市販後データにおける主な自殺関連有害事象

	合計	重篤	非重篤
自殺関連有害事象	18.10 (872)	17.41 (839)	0.68 (33)
自殺企図	6.02 (290)	6.00 (289)	0.02 (1)
自殺念慮	4.84 (233)	4.77 (230)	0.06 (3)
自殺既遂	4.09 (197)	4.09 (197)	0
企図的過量投与	1.68 (81)	1.52 (73)	0.17 (8)
故意の自傷行為	0.58 (28)	0.35 (17)	0.23 (11)
企図的多剤過量投与	0.25 (12)	0.23 (11)	0.02 (1)
自傷行動	0.25 (12)	0.15 (7)	0.10 (5)

報告頻度 (報告件数/10 万人年)

以上を踏まえ申請者は、発現頻度が低いいため本剤による自殺関連有害事象の発現リスクについて明確に結論付けることは困難であるものの、統合失調症患者と大きく異なる傾向にはなく、本剤投与による自殺関連有害事象¹⁷⁾ の発現リスクは低いと考えることを説明した。

機構は、本剤投与による他害行為のリスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、031-■■■-003 試験 (5.3.5.1-01)、031-■■■-004 試験 (5.3.5.1-02) 及び 031-■■■-001 試験 (5.3.5.2-02) では他害行為に関連する有害事象¹⁸⁾ は認められず、031-■■■-005 試験 (5.3.5.2-01) では 1.8 % (1/56 例)

¹⁷⁾ MedDRA PT で以下に該当する事象。

自殺既遂、企図的過量投与、故意の自傷行為、企図的多剤過量投与、故意の中毒、自傷行動、自殺企図、企図的薬剤誤用、希死念慮を有するうつ病、自殺念慮、自殺行為

¹⁸⁾ MedDRA PT で以下に該当する事象。

間欠性爆発性障害、境界性人格障害、近親相姦、好戦的態度、攻撃性、行為障害、殺人、殺人念慮、児童虐待、身体的虐待、身体的暴行、性的虐待、精神病質人格、敵意、怒り、反社会性人格障害、反社会的行動、暴力関連症状

に認められたのみであったこと、海外プラセボ対照試験における他害行為に関連する有害事象¹⁸⁾の発現率は下表のとおりであり、背景因子（性別、年齢及び人種）により特徴的な傾向は認められなかったことを説明した。

表 海外プラセボ対照試験における他害行為に関連する有害事象

	単剤 ^{a)}		気分安定薬併用 ^{b)}	
	プラセボ	本剤	プラセボ群	本剤群
評価例数	753	917	130	253
他害行為に関連する有害事象	0.5 (4)	1.0 (9)	1.5 (2)	0
敵意	0	0.3 (3)	0	0
怒り	0.1 (1)	0.3 (3)	0	0
攻撃性	0.4 (3)	0.2 (2)	1.5 (2)	0
境界性人格障害	0	0.1 (1)	0	0

発現率 (%) (発現例数)

a) 5.3.5.1-03、5.3.5.1-04、5.3.5.1-05、5.3.5.1-06、5.3.5.1-07、5.3.5.1-08、5.3.5.1-13

b) 5.3.5.1-11

また申請者は、統合失調症患者を対象とした海外プラセボ対照試験での他害行為に関連する有害事象¹⁸⁾の発現率は、プラセボ群 1.5 % (6/413 例) 及び本剤群 0.8 % (7/926 例) であり、双極性障害患者及び統合失調症患者で傾向は大きく異ならないと考えること、国内外市販後データ (20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日、推定使用患者数 4,818,129 人年) における他害行為に関連する有害事象¹⁸⁾の報告頻度は 9.03 件/10 万人年であり、主な事象は下表のとおりであったが、診断名を収集していないため、双極性障害患者及び統合失調症患者での比較は困難であることを説明した。

表 国内外市販後データにおける主な他害行為に関連する有害事象

	合計	重篤	非重篤
他害行為に関連する有害事象	9.03 (435)	3.84 (185)	5.19 (250)
攻撃性	5.73 (276)	2.35 (113)	3.38 (163)
怒り	1.64 (79)	0.50 (24)	1.14 (55)
敵意	0.56 (27)	0.25 (12)	0.31 (15)
身体的暴行	0.31 (15)	0.23 (11)	0.08 (4)
殺人念慮	0.25 (12)	0.23 (11)	0.02 (1)
殺人	0.21 (10)	0.21 (10)	0

報告頻度 (報告件数/10 万人年)

以上を踏まえ申請者は、発現頻度が低いため本剤による他害行為に関連する有害事象の発現リスクについて詳細な検討は困難であり、明確な結論は得られていないものの、統合失調症患者と大きく異なる傾向にはなく、本剤投与による他害行為に関連する有害事象¹⁸⁾の発現リスクは低いものと考えられることを説明した。

機構は、提出された国内外臨床試験成績及び市販後データに基づくと、本剤を双極性障害患者に投与した場合の自殺関連及び他害行為に関連する有害事象の発現リスクは、統合失調症患者に投与した場合に比べ増大する可能性は低いと考えられることから、現時点で新たな注意喚起を行う必要はないと考えるが、国内外市販後データにおいては重篤な事象も認められていることから、本剤投与時の自殺関連有害事象及び他害行為に関連する有害事象については、製造販売後調査において引き続き検討が必要と考える。

(4) 気分安定薬との併用による有効性及び安全性について

機構は、本剤と気分安定薬を併用したときの有効性及び安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、単剤で実施した 031-■■-004 試験 (5.3.5.1-02) 並びに気分安定薬併用下で実施した 031-■■-005 試験 (5.3.5.2-01) 及び 031-■■-001 試験 (5.3.5.2-02) における YMRS 合計点の推移は下表のとおりであ

り、気分安定薬併用試験（5.3.5.2-01、5.3.5.2-02）は非盲検非対照試験であるものの、単剤投与時と同様に有効性が示唆されていると考えることを説明した。また申請者は、バルプロ酸又はリチウムの単剤投与に部分的に無反応の双極 I 型障害躁状態の患者を対象とし、気分安定薬（バルプロ酸又はリチウム）併用下で本剤 15～30 mg を 6 週間投与した海外プラセボ対照試験（5.3.5.1-11）における YMRS 合計点のベースラインからの変化量は、プラセボ群-10.7 及び本剤群-13.3 であり、本剤群においてプラセボ群と比較して統計学的に有意な減少が認められたこと（ $p = 0.002$ 、ベースライン値及び気分安定薬の種類で調整した共分散分析）を説明した。

表 単剤又は気分安定薬併用長期投与試験における YMRS 合計点の推移 (FAS)

	単剤 (5.3.5.1-02: 031- ■■■ -004 試験)		気分安定薬併用	
	プラセボ群	本剤群	031- ■■■ -005 試験 (5.3.5.2-01)	031- ■■■ -001 試験 (5.3.5.2-02)
評価例数	42	54	55	40
ベースライン	27.5 ± 5.82 ^{a)}	28.9 ± 6.01 ^{a)}	28.0 ± 5.26 ^{a)}	23.2 ± 5.50
031- ■■■ -003 試験終了時	8.6 ± 7.58	7.4 ± 7.02	30.5 ± 7.75	
2 週後	10.0 ± 10.77	7.8 ± 9.50	15.6 ± 10.26	11.8 ± 8.06
4 週後	11.9 ± 12.13	6.6 ± 9.37	13.1 ± 11.63	8.8 ± 8.46
12 週後	12.4 ± 13.98	6.9 ± 11.36	10.4 ± 11.69	5.1 ± 7.19
22/24 週後 ^{b)}	12.1 ± 14.33	6.3 ± 11.54	9.7 ± 11.84	4.4 ± 7.23

平均値 ± 標準偏差

a) 031-■■■-003 試験 (5.3.5.1-01) におけるベースライン値

b) 031-■■■-004 試験及び 031-■■■-005 試験: 22 週、031-■■■-001 試験: 24 週

また申請者は、気分安定薬併用時の安全性について、単剤で実施した 031-■■■-004 試験（5.3.5.1-02）並びに気分安定薬併用で実施した 031-■■■-005 試験（5.3.5.2-01）及び 031-■■■-001 試験（5.3.5.2-02）における主な有害事象の発現率は下表のとおりであり、単剤投与時と気分安定薬併用時で有害事象の発現傾向に大きな差異は認められなかったことを説明した。

表 単剤又は気分安定薬併用長期投与試験における主な有害事象

	単剤 (5.3.5.1-02: 031- ■■■ -004 試験)		気分安定薬併用	
	プラセボ群	本剤群	031- ■■■ -005 試験 (5.3.5.2-01)	031- ■■■ -001 試験 (5.3.5.2-02)
評価例数	34	54	56	41
有害事象	81.0 (34)	98.1 (53)	82.1 (46)	97.6 (40)
アカシジア	16.7 (7)	33.3 (10)	21.4 (12)	46.3 (19)
振戦	9.5 (4)	18.5 (10)	17.9 (10)	22.0 (9)
頭痛	11.9 (5)	3.7 (2)	8.9 (5)	9.8 (4)
運動緩慢	0	9.3 (5)	3.6 (2)	14.6 (6)
傾眠	2.4 (1)	5.6 (3)	14.3 (8)	34.1 (14)
便秘	7.1 (3)	11.1 (6)	7.1 (4)	7.3 (3)
流涎過多	4.8 (2)	11.1 (6)	7.1 (4)	14.6 (6)
悪心	14.3 (6)	0	5.4 (3)	22.0 (9)
嘔吐	9.5 (4)	3.7 (2)	7.1 (4)	12.2 (5)
不眠症	16.7 (7)	13.0 (7)	12.5 (7)	14.6 (6)
鼻咽頭炎	11.9 (5)	9.3 (5)	8.9 (5)	14.6 (6)
体重増加	2.4 (1)	16.7 (9)	28.6 (16)	17.1 (7)
血中 CPK 増加	0	5.6 (3)	5.4 (3)	17.1 (7)
倦怠感	2.4 (1)	1.9 (1)	1.8 (1)	12.2 (5)

発現率 (%) (発現例数)

さらに申請者は、031-■■■-005 試験（5.3.5.2-01）及び 031-■■■-001 試験（5.3.5.2-02）における気分安定薬の種類別の YMRS 合計点のベースラインからの変化量及び有害事象の発現率は下表のとおりであり、気分安定薬の種類に関わらず本剤の有効性が示唆され、安全性プロファイルにも大きな差異は認められなかったことを説明した。

表 031-■■■-005 試験及び 031-■■■-001 試験における気分安定薬の種類別の YMRS 合計点の推移 (FAS)

	031- ■■■ -005 試験 (5.3.5.2-01)		031- ■■■ -001 試験 (5.3.5.2-02)	
	リチウム	バルプロ酸	リチウム	バルプロ酸
評価例数	17	36	24	15
ベースライン	26.9 ± 4.58 ^{a)}	27.9 ± 5.03 ^{a)}	23.2 ± 5.48	23.5 ± 5.67
031- ■■■ -003 試験終了時	29.4 ± 6.95	30.6 ± 7.99		
2 週後	15.5 ± 9.91	15.8 ± 10.45	11.4 ± 7.28	12.9 ± 9.24
4 週後	12.2 ± 9.71	13.9 ± 12.71	9.8 ± 8.35	7.6 ± 8.72
12 週後	10.4 ± 10.97	10.8 ± 12.36	6.3 ± 7.80	3.5 ± 6.08
22/24 週後 ^{b)}	9.2 ± 11.20	10.3 ± 12.45	5.7 ± 7.82	2.6 ± 6.12

平均値 ± 標準偏差

a) 031-■■■-003 試験 (5.3.5.1-01) におけるベースライン値

b) 031-■■■-004 試験及び 031-■■■-005 試験: 22 週、031-■■■-001 試験: 24 週

表 単剤及び気分安定薬併用長期投与試験における主な有害事象

	031- ■■■ -005 試験 (5.3.5.2-01)		031- ■■■ -001 試験 (5.3.5.2-02)	
	リチウム	バルプロ酸	リチウム	バルプロ酸
評価例数	18	36	25	15
鼻咽頭炎	16.7 (3)	5.6 (2)	20.0 (5)	6.7 (1)
不眠症	11.1 (2)	13.9 (5)	12.0 (3)	20.0 (3)
アカシジア	22.2 (4)	19.4 (7)	44.0 (11)	53.3 (8)
運動緩慢	5.6 (1)	2.8 (1)	20.0 (5)	6.7 (1)
頭痛	11.1 (2)	8.3 (3)	4.0 (1)	20.0 (3)
傾眠	16.7 (3)	11.1 (4)	28.0 (7)	40.0 (6)
振戦	16.7 (3)	16.7 (6)	32.0 (8)	6.7 (1)
悪心	5.6 (1)	5.6 (2)	16.0 (4)	26.7 (4)
水疱	0	0	0	20.0 (3)
血中 CPK 増加	5.6 (1)	5.6 (2)	12.0 (3)	26.7 (4)
体重増加	27.8 (5)	27.8 (10)	8.0 (2)	33.3 (5)

発現率 (%) (発現例数)

なお申請者は、031-■■■-005 試験 (5.3.5.2-01) 及び 031-■■■-001 試験 (5.3.5.2-02) においては、併用気分安定薬としてリチウム又はバルプロ酸のみが許容されていたが、リチウム及びバルプロ酸以外に双極性患者で気分安定薬として用いられるカルバマゼピン及びラモトリギンとの併用について、いずれも双極性障害の躁症状に対して本剤と併用した場合の有効性及び安全性については明確になっていないことを説明した。

機構は、本剤と気分安定薬 (リチウム及びバルプロ酸) の併用について、非盲検非対照試験での成績であるものの、YMRS 合計点の減少が認められており、本剤とリチウム又はバルプロ酸を併用した海外プラセボ対照試験では有効性が示されていること、また安全性については単剤投与時と大きく異ならないと考えられることを踏まえると、本剤と気分安定薬を併用した場合に臨床で大きな問題が生じる可能性は低いと考えるが、安易な併用はするべきでなく、本剤と気分安定薬の併用の必要性については、個々の患者での症状、治療経過等を踏まえて慎重に判断する必要があると考える。なお、本剤と気分安定薬を併用した際の有効性及び安全性については、製造販売後調査においても引き続き検討が必要と考える。

(5) 用法・用量について

1) 開始用量について

機構は、本剤の開始用量を 24 mg と設定したことの適切性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、031-■■■-003 試験 (5.3.5.1-01) 計画当時、米国において既に本剤の双極性障害の躁症状に対する適応が取得されていたが、その承認用法・用量は開始用量 30 mg、維持用量 15~30 mg として実施された単剤での海外プラセボ対照試験 (5.3.5.1-03、5.3.5.1-04) に基づき設定されており、統合失調症に対する米国での承認用法・用量 (開始用量 10 又は 15 mg、維持用量 10~30 mg) と比較して開始用量が高く、維持用量は同程度であったことを説明した。さらに申請者は、当時海外で承認されていた他の抗

精神病薬（オランザピン等）においても同様の傾向にあったこと、さらに双極性障害における躁症状の治療において抗精神病薬に期待されるのは、より早い効果の発現であると考えられたことから、本邦における統合失調症に対する本剤の用法・用量（開始用量 6～12 mg、維持用量 12～24 mg、最大用量 30 mg）を踏まえ、031-■■-003 試験（5.3.5.1-01）における用法・用量として、開始用量 24 mg、維持用量 12～24 mg と計画したことを説明した。また申請者は、本邦における臨床試験の計画中に、海外においては、より優れた忍容性を得るため開始用量を 15 mg とした単剤でのプラセボ対照試験（5.3.5.1-08、5.3.5.1-13）及び気分安定薬併用でのプラセボ対照試験（5.3.5.1-11）の成績が得られ、これらの試験においても有効性が示されたことから、当該試験成績に基づいて米国における効能・効果及び用法・用量の変更を申請したが、031-■■-003 試験（5.3.5.1-01）開始時には当該用法・用量が米国で承認されるか不明確であったこと、15 mg を開始用量とした単剤での海外プラセボ対照試験（5.3.5.1-08、5.3.5.1-13）においては、31.2～44.6%の患者が投与 2 週目までに効果不十分のため 30 mg に増量されており、早期の増量を必要とする患者が多いと考えられたことから、031-■■-003 試験（5.3.5.1-01）における用法・用量を変更せず、開始用量を 24 mg とした試験を実施することとしたことを説明した。なお申請者は、現在の米国における開始用量については、15 mg を開始用量とし、その後 10 mg への減量又は 30 mg への増量も可能とした気分安定薬併用による再発防止試験（5.3.5.1-16）の試験成績も踏まえ、単剤の場合は 15 mg、気分安定薬併用の場合は 10～15 mg とされていること、欧州においては 15 mg を開始用量とした試験（5.3.5.1-08、5.3.5.1-11、5.3.5.1-13）成績に基づき承認申請が行われたため、開始用量 15 mg、維持用量 15～30 mg として承認されていることを併せて説明した。

その上で申請者は、031-■■-003 試験（5.3.5.1-01）における YMRS 合計点の変化量の推移は下表のとおりであり、本剤により投与 4 日後から躁症状の改善が認められたことから、開始用量を 24 mg とすることで、本剤の作用の早期発現が期待できると考えられることが示唆されたことを説明した。

表 031-■■-003 試験（5.3.5.1-01）における YMRS 合計点の推移（FAS、LOCF）

		YMRS 合計点		ベースラインからの変化量	
		プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
例数		125	122	125	122
ベースライン		28.0 ± 5.97	28.3 ± 5.96		
変化量	4 日後	24.9 ± 9.31	21.7 ± 8.38	-3.1 ± 7.46	-6.6 ± 6.99
	7 日後	22.8 ± 12.38	19.0 ± 10.12	-5.2 ± 11.30	-9.3 ± 9.29
	10 日後	22.4 ± 13.39	17.9 ± 10.76	-5.6 ± 12.30	-10.5 ± 10.41
	14 日後	22.4 ± 14.19	17.2 ± 12.43	-5.6 ± 13.72	-11.2 ± 12.02
	21 日後	22.0 ± 15.23	16.3 ± 13.37	-6.0 ± 14.41	-12.0 ± 12.94

平均値 ± 標準偏差

また申請者は、031-■■-003 試験（5.3.5.1-01）、031-■■-005 試験（5.3.5.2-01）及び 031-■■-001 試験（5.3.5.2-02）において、開始用量から減量した症例の割合及び減量時期は下表のとおりであり、特に 031-■■-001 試験では多くの患者で減量を要したが、減量時期に一定の傾向は認められなかったこと、減量理由はほとんどが有害事象によるものであり、その理由の多くは錐体外路症状に関連する有害事象であったが、ほとんどが軽度又は中等度の事象であり、重篤な有害事象は認められなかったことを説明した。

表 031-003 試験、031-005 試験及び 031-001 試験における開始用量からの減量時期

	評価例数	減量時期					
		1 週目	2 週目	3 週目	4 週目以降	全体	
031-003 試験 (5.3.5.1-01)	プラセボ群	125	2.4 (3)	2.4 (3)	0.8 (1)		5.6 (7)
	本剤群	123	7.3 (9)	9.8 (12)	2.4 (3)		19.5 (24)
031-005 試験 (5.3.5.2-01)	プラセボ群 ^{a)}	28	7.1 (2)	0	0	21.4 (6)	28.6 (8)
	本剤群 ^{a)}	28	0	0	7.1 (2)	14.3 (4)	21.4 (6)
031-001 試験 (5.3.5.2-02)		41	17.1 (7)	17.1 (7)	19.5 (8)	24.4 (10)	78.0 (32)

減量した患者の割合 (%) (例数)

a) 031-003 試験での投与群

表 031-003 試験、031-005 試験及び 031-001 試験における開始用量から減量に至った有害事象

	031-003 試験 (5.3.5.1-01)		031-005 試験 (5.3.5.1-01)		031-001 試験 (5.3.5.2-02)
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	
評価例数	125	123	28	28	41
減量に至った有害事象	2.4 (3)	17.1 (21)	28.6 (8)	25.0 (7)	68.3 (28)
悪心	0	1.6 (2)	0	0	2.4 (1)
流涎過多	0	2.4 (3)	3.6 (1)	0	7.3 (3)
嘔吐	0	1.6 (2)	0	3.6 (1)	0
疲労	0	1.6 (2)	0	3.6 (1)	2.4 (1)
歩行障害	0	0	3.6 (1)	0	4.9 (2)
倦怠感	0	0	0	0	4.9 (2)
食欲減退	0	1.6 (2)	0	0	0
筋固縮	0	2.4 (3)	0	0	2.4 (1)
筋骨格硬直	1.6 (2)	2.4 (3)	0	0	0
アカシジア	0	3.3 (4)	7.1 (2)	7.1 (2)	22.0 (9)
運動緩慢	0	0.8 (1)	0	0	4.9 (2)
傾眠	0.8 (1)	0.8 (1)	0	0	14.6 (6)
振戦	0	3.3 (4)	10.7 (3)	7.1 (2)	9.8 (4)
不安	0	1.6 (2)	0	0	0
不眠症	0	1.6 (2)	0	3.6 (1)	2.4 (1)

発現率 (%) (発現例数)

以上を踏まえ申請者は、海外臨床試験成績を考慮すると、24 mg より低い用量で投与を開始した場合でも有効性が認められ、忍容性が向上する可能性はあるが、開始用量を 24 mg より低い用量とした場合の有効性及び安全性は明確になっていないこと、開始用量を 24 mg とした 031-003 試験 (5.3.5.1-01) において、本剤のプラセボに対する優越性が検証され、投与初期から症状の改善が認められたこと、安全性についても臨床上大きな問題はないと考えられること、早期に症状が改善することは、患者及びその家族並びに医療関係者の負担軽減につながると考えられることから、本剤の開始用量を 24 mg と設定することは適切であると考えを説明した。

機構は、開始用量を 24 mg より低用量とした場合に、忍容性が向上する可能性は期待できるものの、本剤のプラセボに対する優越性が検証された 031-003 試験 (5.3.5.1-01) においては開始用量を 24 mg として実施されており、日本人双極性障害患者において 24 mg より低い用量から開始した場合の有効性及び安全性に関する明確なエビデンスは存在しないこと、実施された臨床試験において、開始用量を 24 mg とした場合に認められた有害事象は忍容可能なものであったことから、本剤の開始用量を 24 mg のみと設定することは許容可能と考えるが、最終的な用法・用量については、専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。なお機構は、本邦における臨床試験を開始する前に 15 mg を開始用量とした海外臨床試験成績が得られており、米国において本剤の開始用量を 30 mg から 15 mg へ変更する承認申請を行っていたことを踏まえると、本邦での臨床試験における開始用量については、海外での動向も踏まえて慎重に判断すべきであったと考えており、今後の開発においては十分に留意する必要があると考える。また機構は、24 mg より低用量での開始用量の必要性については、今後製造販売後調査で得られる情報及び臨床現場での処方実態等を精査した上で、その必要性が示された場合には、低用量の開始用

量に係る臨床開発を積極的に検討すべきと考える。

2) 維持用量について

機構は、本剤の維持用量を 12~24 mg と設定することの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、031-■■■-003 試験 (5.3.5.1-01)、031-■■■-004 試験 (5.3.5.1-02)、031-■■■-005 試験 (5.3.5.2-01) 及び 031-■■■-001 試験 (5.3.5.2-02) における最頻投与量別の YMRS 合計点のベースラインからの変化量は下表のとおりであり、031-■■■-003 試験 (5.3.5.1-01) においては、最頻投与量が 12 mg であった集団では、プラセボ群と比較して本剤群での YMRS 合計点のベースラインからの変化量が小さかったが、少数例における検討であり、プラセボと比較した有効性については判断できないと考えること、その他の試験においては最頻投与量が 12 又は 24 mg の場合で本剤の有効性に大きな差異は認められなかったことを説明した。なお申請者は、031-■■■-001 試験 (5.3.5.2-02) では多くの症例が開始用量から減量していたが、中止率はその他の試験と大きな差異はなく、減量後も投与を継続可能であったことから、本剤 12 mg により症状は改善又は維持されていたものと考えられることを説明した。

表 031-■■■-003 試験、031-■■■-004 試験、031-■■■-005 試験及び 031-■■■-001 試験における最頻投与量別の YMRS 合計点の推移 (FAS)

		例数	ベースライン	最終評価時	変化量	群間差 [95%信頼区間]
031- ■■■ -003 試験 (5.3.5.1-01)						
12 mg	プラセボ群 ^{a)}	3	25.7 ± 3.79	11.7 ± 9.61	-14.0 ± 6.56	1.4 [-15.3, 18.1]
	本剤群	8	26.9 ± 7.70	13.8 ± 11.13	-13.1 ± 11.39	
24 mg	プラセボ群 ^{a)}	122	28.1 ± 6.01	22.3 ± 15.28	-5.8 ± 14.50	-6.1 [-9.6, -2.5]
	本剤群	113	28.5 ± 5.82	16.6 ± 13.55	-11.9 ± 13.14	
031- ■■■ -004 試験 (5.3.5.1-02)						
12 mg	プラセボ群 ^{a)}	3	25.7 ± 3.79 ^{b)}	7.3 ± 5.69	-18.3 ± 4.51	-5.3 [-10.6, 0]
	本剤群	11	26.7 ± 3.61 ^{b)}	2.4 ± 3.11	-24.4 ± 4.34	
24 mg	プラセボ群 ^{a)}	37	27.6 ± 6.05 ^{b)}	12.0 ± 14.73	-15.6 ± 13.39	-5.8 [-11.6, 0]
	本剤群	41	29.3 ± 6.23 ^{b)}	7.6 ± 12.89	-21.6 ± 12.10	
30 mg	プラセボ群 ^{a)}	2	28.0 ^{b)}	22.0	-6.0	-
	本剤群	2	34.5 ^{b)}	0.5	-34.0	
031- ■■■ -005 試験 (5.3.5.2-01)						
12 mg		16	26.4 ± 4.03 ^{b)}	6.1 ± 5.75	-20.3 ± 7.63	/
24 mg		32	27.8 ± 5.13 ^{b)}	9.3 ± 12.16	-18.6 ± 13.03	
30 mg		7	32.4 ± 6.48 ^{b)}	20.0 ± 16.00	-12.4 ± 19.51	
031- ■■■ -001 試験 (5.3.5.2-02)						
12 mg		23	23.8 ± 5.59	2.3 ± 5.24	-21.5 ± 8.94	/
24 mg		15	21.8 ± 5.54	7.3 ± 8.97	-14.5 ± 10.13	
30 mg		2	25.5	6.0	-19.5	

平均値 ± 標準偏差、-: 算出せず

a) 本剤 12 又は 24 mg に相当するプラセボ投与

b) 031-■■■-003 試験におけるベースライン値

また申請者は、031-■■■-003 試験 (5.3.5.1-01)、031-■■■-004 試験 (5.3.5.1-02)、031-■■■-005 試験 (5.3.5.2-01) 及び 031-■■■-001 試験 (5.3.5.2-02) における発現時用量別の主な有害事象の発現率は下表のとおりであり、投与量により有害事象の発現率に大きな差異は認められなかったこと、臨床検査値、バイタルサイン (血圧、脈拍数及び体温)、体重及び心電図について、最頻投与量別に検討した結果、最頻投与量により大きな差異は認められなかったことを説明した。

表 031-003 試験及び 031-004 試験における発現時用量別の主な有害事象

	031-003 試験 (5.3.5.1-01)				031-004 試験 (5.3.5.1-02)					
	プラセボ群 ^{a)}		本剤群		プラセボ群 ^{a)}			本剤群		
	12 mg	24 mg	12 mg	24 mg	12 mg	24 mg	30 mg	12 mg	24 mg	30 mg
評価例数	5	125	24	123	6	42	8	15	54	8
有害事象	60 (3)	54.4 (68)	70.8 (17)	79.7 (98)	50.0 (3)	76.2 (32)	50.0 (4)	80.0 (12)	94.4 (51)	75.0 (6)
不眠症	0	8.8 (11)	12.5 (3)	15.4 (19)	0	16.7 (7)	0	6.7 (1)	11.1 (6)	0
アカシジア	0	5.6 (7)	16.7 (4)	18.7 (23)	0	11.9 (5)	0	40.0 (6)	25.9 (14)	0
傾眠	0	2.4 (3)	4.2 (1)	4.1 (5)	0	2.4 (1)	0	6.7 (1)	3.7 (2)	0
振戦	0	2.4 (3)	20.8 (5)	8.1 (10)	0	7.1 (3)	0	13.3 (2)	14.8 (8)	0
運動緩慢	0	0	4.2 (1)	0.8 (1)	0	0	0	6.7 (1)	7.4 (4)	0
便秘	0	4.0 (5)	4.2 (1)	5.7 (7)	0	4.8 (2)	12.5 (1)	0	9.3 (5)	12.5 (1)
悪心	0	4.0 (5)	4.2 (1)	6.5 (8)	0	11.9 (5)	0	0	0	0
嘔吐	0	4.8 (6)	4.2 (1)	11.4 (14)	0	7.1 (3)	0	0	3.7 (2)	0
流涎過多	0	2.4 (3)	8.3 (2)	5.7 (7)	0	4.8 (2)	0	13.3 (2)	5.6 (3)	0
体重増加	0	0	0	0	0	2.4 (1)	0	13.3 (2)	11.1 (6)	0

発現率 (%) (発現例数)

a) それぞれの用量に該当するプラセボ錠 (12 mg: 2 錠、24 mg: 4 錠) 投与時

表 031-005 試験及び 031-001 試験における発現時用量別の主な有害事象

	031-005 試験 (5.3.5.2-01)			031-001 試験 (5.3.5.2-02)		
	12 mg	24 mg	30 mg	12 mg	24 mg	30 mg
評価例数	22	50	17	32	41	2
有害事象	77.3 (17)	76.0 (38)	52.9 (9)	68.8 (22)	90.2 (37)	100 (2)
不眠症	13.6 (3)	6.0 (3)	0	6.3 (2)	9.8 (4)	0
アカシジア	9.1 (2)	14.0 (7)	11.8 (2)	15.6 (5)	34.1 (14)	0
傾眠	4.5 (1)	8.0 (4)	11.8 (2)	9.4 (3)	24.4 (10)	50.0 (1)
振戦	0	14.0 (7)	5.9 (1)	9.4 (3)	14.6 (6)	50.0 (1)
運動緩慢	4.5 (1)	2.0 (1)	0	6.3 (2)	12.2 (5)	0
悪心	0	4.0 (2)	5.9 (1)	0	22.0 (9)	0
嘔吐	9.1 (2)	4.0 (2)	0	6.3 (2)	9.8 (4)	0
流涎過多	13.6 (3)	2.0 (1)	0	6.3 (2)	9.8 (4)	0
体重増加	36.4 (8)	8.0 (4)	5.9 (1)	9.4 (3)	9.8 (4)	0
血中 CPK 増加	0	4.0 (2)	0	6.3 (2)	4.9 (2)	0
倦怠感	0	0	0	6.3 (2)	7.3 (3)	0
鼻咽頭炎	0	4.0 (2)	17.6 (3)	18.8 (6)	2.4 (1)	0

発現率 (%) (発現例数)

以上を踏まえ申請者は、031-003 試験 (5.3.5.1-01)、031-004 試験 (5.3.5.1-02)、031-005 試験 (5.3.5.2-01) 及び 031-001 試験 (5.3.5.2-02) において、本剤の平均投与量は 12~24 mg の範囲にあり有効性及び安全性が確認されていること、最頻投与量が 12 又は 24 mg であった集団での有効性及び安全性に大きな差異はないと考えられることから、本剤の維持用量を 12~24 mg と設定することは適切であると考えを説明した。

機構は、維持用量を 12~24 mg とすることに大きな問題はないと考えるが、維持用量と有効性及び安全性の関係並びに重症度又は気分安定薬の併用の有無等の患者背景と維持用量との関係については、製造販売後調査において検討する必要があると考える。

3) 最大用量について

機構は、本剤の最大用量を 30 mg と設定することの適切性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、031-004 試験 (5.3.5.1-02)、031-005 試験 (5.3.5.2-01) 及び 031-001 試験 (5.3.5.2-02) においては、症状により 30 mg への増量を可能としていたが、これらの試験で 30 mg へ増量した症例は、それぞれ 8、17 及び 2 例と少数例のみであったことを説明した上で、これらの症例における増量効果について、031-004 試験 (5.3.5.1-02) の 8 例のうち、2 例は誤投与又は誤服薬による増量であったこと、3 例については 30 mg への増量後に YMRS 合計点及び CGI-BP 重症度 (mania) の改善が認められたこと、1 例は 30 mg への増量 2 日後に患者の希望により中止したため、増量効果について確認できなかったこ

と、2例は増量後に YMRS 合計点及び CGI-BP 重症度 (mania) の改善は認められず、抑うつ気分又は原疾患の悪化により試験を中止していることを説明した。また申請者は、031-■■-005 試験 (5.3.5.2-01) の 17 例のうち、4 例は誤投与であったこと、9 例については増量後に YMRS 合計点又は CGI-BP 重症度 (mania) の改善が認められたこと、4 例では YMRS 合計点及び CGI-BP 重症度 (mania) の改善は認められず、そのうち 3 例は効果不十分により試験を中止したことを説明し、031-■■-001 試験 (5.3.5.2-02) の 2 例については、いずれも増量後に YMRS 合計点及び CGI-BP 重症度 (mania) の改善が認められたことを説明した。さらに申請者は、30 mg への増量例における安全性について、30 mg 投与により著しく重症度が悪化する有害事象は認められなかったこと、30 mg 投与時のみで発現した有害事象は、白血球減少症、期外収縮、動悸、浮腫、心電図異常 T 波及び皮下血腫であったが、いずれも 1 例のみの発現であり、重症度についても軽度又は中等度であったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、30 mg へ増量した症例は少数であったものの、増量により躁症状の改善効果が得られた症例が認められていること、30 mg において臨床問題となる有害事象も認められなかったことから、安全性を考慮した上で最大用量を 30 mg とすることは適切と考えることを説明した。

機構は、日本人患者を対象に実施された臨床試験において 30 mg へ増量した症例は少数例であるものの、増量による有効性は期待できること、安全性について特段問題となる事象は認められていないことから、24 mg で効果不十分であり忍容性に問題がない場合には、最大 30 mg まで増量可能とすることに大きな問題はないと考えるが、高用量投与時の有効性及び安全性については、製造販売後調査においてさらに検討する必要があると考える。

(6) 本剤の効能・効果について

機構は、本邦における効能・効果を「双極性障害における躁症状の改善」と設定することの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、双極性障害における躁症状には、躁病エピソード、軽躁病エピソード及び混合性エピソードにおける躁症状が含まれるが、軽躁病エピソードは躁病エピソードと比較して症状の程度が軽く持続時間も短いこと、患者自身に病識が乏しいことから、臨床試験の対象とすることは困難と見え、双極性障害の躁症状に対する臨床試験の対象患者としては双極 I 型障害の躁病エピソード及び混合性エピソードの患者を対象としたことを説明した。その上で申請者は、双極 I 型障害における躁病エピソード及び混合エピソードにおける躁症状については、031-■■-003 試験 (5.3.5.1-01) で本剤の有効性及び安全性が示されたこと、双極 II 型障害及び気分循環性障害における軽躁病エピソードの患者を対象とした臨床試験は実施していないが、031-■■-003 試験 (5.3.5.1-01) におけるベースラインの YMRS 合計点別の YMRS 合計点のベースラインからの変化量は下表のとおりであり、ベースラインの YMRS 合計点の低い患者において YMRS 合計点変化量の群間差が小さくなっているものの、比較的軽症の躁病エピソードと思われる患者においても有効であったと考えられることから、本剤は軽躁病エピソードに対しても有効である可能性が示唆されることを説明した。

表 031-003 試験におけるベースラインの YMRS 合計点別の YMRS 合計点の変化量 (FAS)

		評価 例数	ベースライン	最終評価時	変化量 ^{a) b)}	プラセボ群との差 ^{a)} [95%信頼区間]
20 以上 24 以下	プラセボ群	42	22.3 ± 1.45	17.5 ± 11.87	-4.8 ± 1.79	-4.5 [-9.7, 0.7]
	本剤群	37	22.3 ± 1.43	13.0 ± 11.15	-9.2 ± 1.91	
25 以上 29 以下	プラセボ群	40	26.7 ± 1.36	19.9 ± 15.57	-6.8 ± 2.21	-4.9 [-11.1, 1.4]
	本剤群	40	26.8 ± 1.51	15.1 ± 12.46	-11.7 ± 2.21	
30 以上 34 以下	プラセボ群	26	31.9 ± 1.37	27.2 ± 13.60	-4.6 ± 2.61	-9.2 [-16.4, -2.0]
	本剤群	29	31.9 ± 1.50	18.0 ± 13.69	-13.9 ± 2.47	
35 以上 39 以下	プラセボ群	11	37.2 ± 1.25	27.0 ± 16.68	-7.9 ± 4.24	-9.6 [-23.7, 4.6]
	本剤群	8	36.5 ± 1.41	22.1 ± 15.51	-17.5 ± 5.00	
40 以上	プラセボ群	6	43.2 ± 3.13	36.5 ± 23.88	-7.2 ± 8.30	-10.5 [-34.7, 13.7]
	本剤群	8	42.9 ± 1.36	24.8 ± 19.95	-17.7 ± 7.19	

平均値 ± 標準偏差

a) ベースライン値及び国で調整した共分散分析

b) 調整済み平均値 ± 標準誤差

なお申請者は、DSM 診断基準における双極性障害には、双極 I 型障害以外に双極 II 型障害、気分循環性障害、特定不能の双極性障害が含まれ、双極 II 型障害及び気分循環性障害は薬物治療に関してエビデンスが乏しいものの、患者の状態を医師が判断し、双極 I 型治療の治療に準じた薬物療法が行われていること（鈴木枝里子ら、*精神科治療学*, 23: 933-941, 2008）を説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤における効能・効果を「双極性障害の躁症状の改善」とすることは適切であると考えているが、本剤の適正使用を促すため、医師向けに双極性障害の診断及び治療に関する教育資料を作成すること、患者及びその家族向けに疾患の経過及び治療方法について情報提供するための資料及びウェブサイトを作成することを説明した。

機構は、本剤の効能・効果を「双極性障害の躁症状の改善」と設定することに大きな問題はないと考えるが、双極 II 型障害及び気分循環性障害における軽躁病エピソードに対する本剤の有効性及び安全性は検討されていないことから、製造販売後調査において検討が必要と考える。なお機構は、製造販売後には各病型及び各エピソードでの検討が適切になされるよう、DSM 診断基準に基づく適切な診断が行われるような方策を講じることが重要と考える。

(7) 双極性障害治療における本剤の臨床的位置付けについて

機構は、双極性障害の躁症状に対する治療における本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内ガイドライン（上島国利ら編、*気分障害治療ガイドライン 第2版*, 医学書院, 263-287, 2010）では、躁病エピソードの急性期の治療アルゴリズムとして、軽症から中等症の場合にはリチウム又はバルプロ酸の単剤投与を原則とするが、中等症であっても躁症状の重症度がより高い場合又は気分安定薬単剤に十分な反応がみられない場合には気分安定薬の併用又は気分安定薬と抗精神病薬の併用が推奨され、併用する抗精神病薬としては非定型抗精神病薬が推奨されること、精神運動興奮が著しい重症の場合には、気分安定薬と抗精神病薬の併用療法の併用を基本とすることが記載されているが、最近作成されたガイドライン（気分障害の治療ガイドライン作成委員会編、*日本うつ病学会治療ガイドライン I. 双極性障害*, 2011）では、躁病エピソードの治療にはリチウムを第一選択薬、無効な場合にはバルプロ酸を考慮するとされており、さらに非定型抗精神病薬の単剤投与も選択肢の一つであるとされていること、また早急に鎮静効果が必要な場合には、気分安定薬と非定型抗精神病薬の併用が必要となると記載されていることを説明した。また申請者は、海外ガイドライン（Yatham LN et al, *Bipolar Disord*, 11: 225-255, 2009、Grunze H et al, *World J Biol Psychiatry*, 10: 85-116, 2009）では気分安定薬又は本剤を含む

非定型抗精神病薬の単剤投与を第一選択薬として推奨していることを説明した。その上で申請者は、031-■■-003 試験 (5.3.5.1-01) において、本剤単剤投与のプラセボに対する優越性が示されており、安全性にも大きな問題は認められなかったことから、本邦においても本剤の単剤投与は双極性障害の躁症状における治療において第一選択になり得ると考えること、また気分安定薬併用試験 (5.3.5.2-01、5.3.5.2-02) において、本剤の有効性が示唆され、単剤投与時と同様の安全性プロファイルが示されたことから、本剤は気分安定薬との併用療法としても用いることが可能と考えることを説明した。なお申請者は、日本人患者が参加した臨床試験 (5.3.5.1-01、5.3.5.1-02、5.3.5.2-01、5.3.5.2-02) において示されているのは、双極性障害における躁症状に対する有効性及び安全性のみであることから、添付文書において、躁症状が改善した場合には、本剤の投与継続の要否について検討し、本剤を漫然と投与しないよう注意喚起することを併せて説明した。

機構は、031-■■-003 試験 (5.3.5.1-01) では本剤単剤投与でのプラセボに対する有効性が示され、安全性についても大きな問題は認められていないこと、国内外ガイドラインにおいて、本剤を含む非定型抗精神病薬が単剤投与又は気分安定薬との併用投与で選択肢の一つとして推奨されていることを踏まえ、本剤は双極性障害の躁症状に対する選択肢の一つになり得る薬剤であると考え。また機構は、双極性障害は躁症状とうつ症状が周期的に循環する経過をたどるものであり、本申請では双極性障害の躁症状のみに対する有効性及び安全性が示されたものであることから、躁症状が改善した場合には、漫然と投与しないよう注意喚起し、本剤の適正使用を推進することが重要であると考え。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.5.1-01、5.3.5.1-02、5.3.5.2-01、5.3.5.2-02) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱 (採血時間に係る規定の不遵守) が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の双極性障害の躁症状に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。本剤は双極性障害の躁症状に対してプラセボに対する優越性が検証された薬剤であり、国内外ガイドライン等でも単剤投与又は気分安定薬との併用投与で選択肢の一つとされていることから、双極性障害の躁症状に対する新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義はあると考える。また、本剤の用法・用量に関する記載については、専門協議での検討を踏まえて最終的に判断したいと考える。なお、患者背景等が有効性に及ぼす影響、錐体外路症状、体重増加及び耐糖能異常、悪性症候群、プロラクチン増加、自殺関連有害事象及び他害行為に関連する有害事象の発現状況、うつ転のリスク並びに気分安定薬併用時の有効性及び安全性等については、製造販売後

調査において引き続き検討することが必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 23 年 11 月 14 日

I. 申請品目

[販 売 名]	エビリファイ錠 3 mg、同錠 6 mg、同錠 12 mg、同散 1 %、同内用液 0.1 %、同 OD 錠 3 mg、同 OD 錠 6 mg、同 OD 錠 12 mg、同 OD 錠 24 mg
[一 般 名]	アリピプラゾール
[申 請 者 名]	大塚製薬株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 1 月 21 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持されたが、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

(1) 製造販売後調査について

機構は、双極性障害の躁症状を呈する患者を対象として、年齢、性別、病型及び入院/外来等の患者背景と有効性及び安全性の関係、気分安定薬の併用時の有効性及び安全性、錐体外路症状、体重増加、耐糖能異常、悪性症候群又は血中プロラクチン値の変動に関連する有害事象の発現状況、うつ転に関連する有害事象の発現状況、自殺又は他害行為に関連する有害事象の発現状況、本剤の投与量と有効性及び安全性の関係を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、上記事項を検討するため、双極性障害の躁症状を呈する患者を対象に、目標症例数として 500 例、1 症例あたり最長 1 年間に観察期間とした特定使用成績調査を実施することを説明した。

機構は、以上について了承するが、本調査を速やかに実施し、本剤の双極性障害の躁症状を呈する患者に対する有効性及び安全性を確認するとともに、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

(2) 用法・用量について

本剤の用法・用量について、日本人を対象とした臨床試験におけるエビデンスをもとに開始用量を 24 mg のみとする機構の考え方は専門協議においても支持された。また専門委員より、患者の躁症状の重症度等によってはより低用量から開始した際にも有効性が期待でき、忍容性が向上する可能性があるとの意見があったことを踏まえ、機構は、低用量の開始用量に係る臨床開発を積極的に検討するよう申請者に求めたところ、申請者は、今後製造販売後調査で得られる情報及び臨床現場での処方実態等を精査した上で、低用量の開始用量に係る臨床開発の必要性について検討すると説明した。

また、日本人患者における双極性障害の維持期及びうつ症状に対する本剤の有効性及び安全性は明確になっていないことから、躁症状が改善した際には本剤を漫然と投与しないよう注意喚起することが適切とする機構の考え方は専門協議で支持されたが、専門委員より、申請時用法・用量における「維持用量」との記載は、双極性障害の維持期に対する用法・用量と混同する懸念があるとの意見があったことを踏まえ、用法・用量の記載について、「通常、成人にはアリピプラゾールとして12～24 mgを1日1回経口投与する。なお、開始用量は24 mgとし、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は30 mgを超えないこと」とするよう申請者に指示し、申請者は了承した。

(3) 投与中止例の影響について

機構は、031-■■-003試験(5.3.5.1-01)においては、投与中止例が多く認められていることから、試験成績に対する投与中止例の影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、031-■■-003試験(5.3.5.1-01)においてはプラセボ群52.8%(66/125例)及び本剤群45.9%(56/122例)で投与中止例が認められ、そのうち有害事象による投与中止例は各12例、効果不十分による中止例はそれぞれ35及び28例であったことを説明した上で、投与中止例を除外した投与3週後のYMRS合計点の変化量は下表のとおりであり、本剤の有効性は示されていることを説明した。

表 投与3週時におけるYMRS合計点のベースラインからの変化量(FAS、OC)

投与群	YMRS合計点			プラセボ群との対比較 ^{a)}	
	ベースライン	投与3週時	ベースラインからの変化量	プラセボ群との差 ^{a)} [95%信頼区間]	p値
プラセボ群	28.0 ± 5.97 (125)	13.0 ± 11.29 (65)	-14.5 ± 11.43	-3.8 [-7.3, -0.2]	0.039
本剤群	28.3 ± 5.96 (122)	10.4 ± 10.53 (71)	-18.8 ± 9.75		

平均値 ± 標準偏差

a) ベースライン値及び国で調整した共分散分析

さらに申請者は、混合効果モデルによる解析を行った結果は下表のとおりであり、本剤の有効性は示されていることを説明し、本試験における投与中止例が有効性評価に及ぼす影響は大きくないと考えることを説明した。

表 投与3週時におけるYMRS合計点のベースラインからの変化量(FAS、MMRM)

投与群	YMRS合計点			プラセボ群との対比較 ^{a)}	
	ベースライン ^{a)}	投与3週時 ^{a)}	ベースラインからの変化量 ^{b)}	群間差 [95%信頼区間]	p値
プラセボ群	28.0 ± 5.97 (125)	13.0 ± 11.29 (65)	-9.6 ± 1.3	-6.2 [-9.5, -2.9]	< 0.001
本剤群	28.3 ± 5.96 (122)	10.4 ± 10.53 (71)	-15.8 ± 1.1		

a) 平均値 ± 標準偏差

b) 平均値 ± 標準誤差

c) 投与群、国、評価時期、評価時期と投与群の交互作用を固定効果、被験者を変量効果、ベースラインのYMRS合計点を共変量とした混合効果モデル

機構は、以上の申請者の説明について了承し、本試験における投与中止例が有効性評価に大きな影響を及ぼした可能性は低いと考えるが、当該臨床試験における投与中止例の割合や投与中止理由等については、適正使用資材等を通じて臨床現場に情報提供することが適切と考える。

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本剤の再審査期間は、統合失調症の効能・効果に係る再審査期間の残余期間(平成28年1月22日まで)とすることが適切と判断する。

[効能・効果]

統合失調症、双極性障害における躁症状の改善（下線部今回追加）

[用法・用量]

統合失調症

通常、成人にはアリピプラゾールとして1日6～12 mgを開始用量、1日6～24 mgを維持用量とし、1回又は2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は30 mgを超えないこと。

双極性障害における躁症状の改善

通常、成人にはアリピプラゾールとして12～24 mgを1日1回経口投与する。なお、開始用量は24 mgとし、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は30 mgを超えないこと。

（下線部今回追加）